KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT DEM MUSKELRELAXANS PANCURONIUMBROMID (PAVULON^{R}) UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG SEINER KARDIOVASKULÄREN WIRKUNG

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Edeltraud Beise

Saarbrücken

1972

Aus dem Institut für Anästhesie der
Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. K. Hutschenreuter

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT DEM MUSKELRELAXANS PANCURONIUMBROMID (PAVULON^{R}) UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG SEINER KARDIOVASKULÄREN WIRKUNG

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1972

vorgelegt von
EDELTRAUD BEISE
geb. am 24.09.1944 in Höcherberg

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr. med. K. Bihler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung :
13. 11. 1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
FRAGESTELLUNG	1
GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK	2
STRUKTUR, WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN DER BISHER GEBRÄUCHLICHEN MUSKELRELAXANTIEN:	3
d-Tubocurarin	4
Gallamin	6
C-Toxiferin und Diallyl-nor-Toxiferin	7
PANCURONIUMBROMID	9
A.) Bisherige Erfahrungen im Tierversuch	1o
B.) Bisherige Erfahrungen im klinischen Versuch	13
C.) Eigene Untersuchungen	18
a.) Patientengut	18
b.) Anästhesietechnik	23
c.) Untersuchungsmethoden	25
D.) Ergebnisse:	27
1.) Histaminliberation	27
2.) Forcierte Vitalkapazität und Greifkraft	27
3.) Dosierung	3o
4.) Wirkungseintritt und Wirkungsdauer	3o
5.) Intubation	32
6.) Decurarisierbarkeit	33
7.) Veränderungen des Blutdruckes	34
8.) Veränderungen der Herzfrequenz	36
a.) Korrelationen	41
b.) Vagolytische Wirkung	43
DISKUSSION	5o
ZUSAMMENFASSUNG	53
LITERATURVERZEICHNIS	55

FRAGESTELLUNG

Die Möglichkeit, einen chirurgischen Eingriff durch weitgehende Muskelerschlaffung im Operationsfeld auch ohne tiefe Narkose zu erleichtern, stellt seit zwei Jahrzehnten eine wesentliche Bereicherung der modernen Anästhesietechnik dar. Dies wird durch die Gruppe der sog. Muskelrelaxantien im engeren Sinne mit Angriffsort an der motorischen Endplatte erreicht, deren Anwendung erst seit der Einführung der Intubationsnarkose möglich wurde.
In unserer Arbeit steht einleitend eine kurze Charakteristik der bisher in der Anästhesie gebräuchlichen Muskelrelaxantien.
Da uns seit einiger Zeit mit Pancuroniumbromid (Pavulon^{R}) eine steroidhaltige neuromuskulär blockierende Substanz zur Verfügung steht, folgt zunächst eine zusammenfassende Darstellung der bisher in der Literatur erschienenen Ergebnisse im Tierversuch und im klinischen Versuch über dieses neue Muskelrelaxans.
Hauptziel unserer Arbeit ist schließlich, über die eigenen klinischen Erfahrungen mit Dosierung, Wirkung und Nebenwirkungen von Pancuroniumbromid in der Anwendung bei 265 urologischen Patienten zu berichten.
Da zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen (1969/7o) die Literatur über Affektionen des kardiovaskulären Systems noch sehr unzureichend und vor allem widersprüchlich war, erfuhren Veränderungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz bzw. des EKG's hier eine besondere Berücksichtigung. Dabei ging es um die Frage, inwieweit die vagolytische Wirkung von Pancuroniumbromid eine signifikante Frequenzänderung des Ruhepulses bewirkt, oder ob sie lediglich in einer Antagonisierung der durch die Neuroleptanalgesie bedingten Pulsveränderungen in Erscheinung tritt.

GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Nachdem das Muskelrelaxans Curare - enthalten im Rindensaft von Schlingpflanzen der Strychnosfamilie - bereits seit Jahrhunderten bei den Indianern als tödliches Pfeilgift bekannt war, wurden 1811 von BRODIE die ersten Experimente mit diesem Stoff gemacht. Er zeigte, daß der Tod von Warmblütern durch Lähmung der Atemmuskulatur eintritt und mittels künstlicher Beatmung verhindert werden kann (11). Erste pharmakologische Ergebnisse lieferte um 1850 CLAUDE BERNARD mit seinen klassischen Versuchen am Nerv-Muskel-Präparat. Er demonstrierte, daß beim curarisierten Frosch die Muskeln auf direkte Reizung zwar erregbar bleiben, nicht aber auf indirekte (6). Somit konnte er erstmals die motorische Endplatte als Wirkungsort von Curare postulieren.

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurden die ersten klinischen Versuche mit lokalen Injektionen der Rohsubstanz bei der Behandlung von Tetanus und anderen Krampfleiden gestartet, allerdings mit wenig Erfolg und erheblichen Nebenwirkungen aufgrund der Unreinheit der Droge (SAYRE 1958) (19).

Erst die Isolierung und Standardisierung von d-Tubocurarin 1935 durch KING (29) ermöglichte die Einführung in die Anästhesie zur Erzielung günstiger Operationsbedingungen durch GRIFFITH und JOHNSTONE 1942 (2o) und führte zur systematischen Erforschung neuer neuromuskulär blokkierender Substanzen in der jüngsten Zeit.

1947 erfolgte durch BOVET die Synthetisierung von Gallamin. Die Struktur von C-Toxiferin und seines Derivates Diallyl-nor-Toxiferin wurden in den Jahren 1958/59 durch BERLAGE, WASER und KARRER ermittelt, während Pancuroniumbromid erst 1964 durch HEWETT und SAVAGE synthetisiert wurde.

STRUKTUR, WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN DER BISHER GEBRÄUCHLICHEN MUSKELRELAXANTIEN

Allen neuromuskulär blockierenden Substanzen sind bestimmte chemische Charakteristika gemeinsam. Die Grundstruktur - erstmals 1948 von KING am d-Tubocurarin ermittelt - zeigt eine große Ähnlichkeit mit der des Acetylcholins (ACH). Es sind stets zwei quaternäre Stickstoffatome vorhanden. Wirkungsmaximum besteht bei einem Molekülabstand von 13 - 15 Å, wie BOVET zuerst aufgezeigt hat.

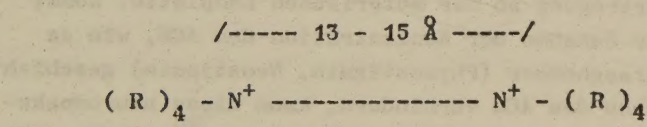

Abb. 1: Schematische Darstellung der Struktur des Curaremoleküls nach KISSLING (30).

Dem Wirkungsmechanismus entsprechend unterscheidet man zwei Gruppen neuromuskulär blockierender Substanzen:

1.) Die depolarisierenden Relaxantien.

Es sind solche, die ebenso wie Acetylcholin eine hohe Affinität zum Rezeptor an der motorischen Endplatte haben und hier zunächst eine Depolarisation und damit eine fortgeleitete Erregung hervorrufen (initiale Muskelzuckung).

Da sie aber im Vergleich zum ACH relativ langsam durch unspezifische Esterasen abgebaut werden, ist eine sofortige Repolarisation der postsynaptischen Membran nicht möglich und damit jede weitere Erregungsübertragung bis zur esterastischen Spaltung nach ca. 4-5 min blokkiert (27,33).
Wichtigster Vertreter dieser Gruppe ist das Suxamethonium (Succinylbischolin).

2.) Die nichtdepolarisierenden Relaxantien.

Diese wirken nach dem Prinzip der kompetitiven Hemmung (26). Sie verdrängen in genügender Konzentration das Acetylcholin vom Rezeptor und blockieren damit jede weitere Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte. Kommt es zu einer Zunahme der Konzentration des ACH, wie es durch Esterasehemmer (Physostigmin, Neostigmin) geschieht, die den Abbau des ACH verhindern, kann diese neuromuskuläre Blockade durch Verdrängung des Relaxans wieder aufgehoben werden (27). Es steht uns also hier in Form der Esterasehemmer ein spezifisches Antidot zur Verfügung.

d - Tubocurarin

Dieses am längsten bekannte Relaxans wurde aus der Wurzel von Chondodendron tomentosum durch KING 1935 isoliert. Seit 1948 ist seine Strukturformel bekannt (29).
Die orale Applikation von d-Tubocurarin (d-Tc) ist unwirksam, da die Elimination durch die Niere rascher erfolgt als die Absorption im Darm (33).
Bei vollrelaxierender Dosierung (o,2 - o,5 mg/kg KG) dauert die Blockade der neuromuskulären Membran etwa 2o bis 3o Minuten (19,33,45).

Das Ausmaß an Nebenwirkungen ist bei klinischer Dosierung relativ hoch im Vergleich zu den übrigen Relaxantien. Der mitunter zu beobachtende Blutdruckabfall kann einmal erklärt werden durch eine gering ganglienblockierende Wirkung und durch die allgemeine Herabsetzung des Muskeltonus, zum anderen aufgrund der nachgewiesenen Histaminfreisetzung. Letzteres kann außerdem zu gefährlichen Bronchusspasmen und Steigerung der Drüsentätigkeit führen, vor allem bei allergischen Zuständen. Direkte Beeinflussung der Herzaktion im Sinne von EKG - Veränderung durch d-Tubocurarin ist bisher nicht nachgewiesen. Allerdings in Kombination mit Halothan verstärkt d-Tubocurarin dessen depressorische Wirkung auf die Herzaktion (zit. nach SCHOEWE und KISSLING).

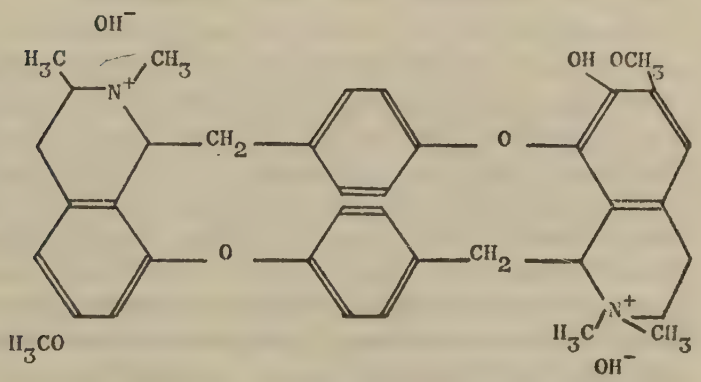

Abb. 2: Strukturformel des d-Tubocurarin.

Gallamin

1947 synsthetisierte BOVET ein weiteres Relaxans aus der Curaregruppe: Gallamin (Flaxedil^{R}). Es besitzt als einziges drei quaternäre Ammoniumgruppen.

Nur die intravenöse Verabreichung ist wirksam, da im Darm keine Absorption erfolgt.
Die vollwirksame Dosis beträgt etwa ein 5faches der äquipotenten Curaredosis (1,5 - 3 mg/kg KG).
Wegen des relativ schnellen Wirkungseintrittes (2 - 4 min) ist Gallamin zwar auch zur Intubation verwendbar, heute aber durch das sehr schnell und kurz wirksame Succinylbischolin verdrängt. Die Elimination erfolgt zu 95 % durch die Niere (52). Bronchusspasmen aufgrund einer histaminfreisetzenden Wirkung wurden bisher nicht beobachtet (zit. nach BITTSCHEID).
Ausgeprägter ist der Effekt auf das kardiovaskuläre System (45), hervorgerufen durch die vagolytische Eigenschaft des Gallamin. MARBURY und MORGENSTERN beschrieben Frequenzanstiege bis zu 35 %, die die Zeit der Relaxierung häufig noch überdauerten (38,41). Außerdem wurde eine zusätzliche adrenerge Stimulation kardialer Rezeptoren diskutiert, was die Gefahr des Herzflimmerns bedingt. Die Angaben über Blutdruckveränderungen sind unterschiedlich. THOMAS beobachtete in 74 % der Fälle einen Anstieg und nur sehr selten einen Abfall des Blutdruckes (5o).

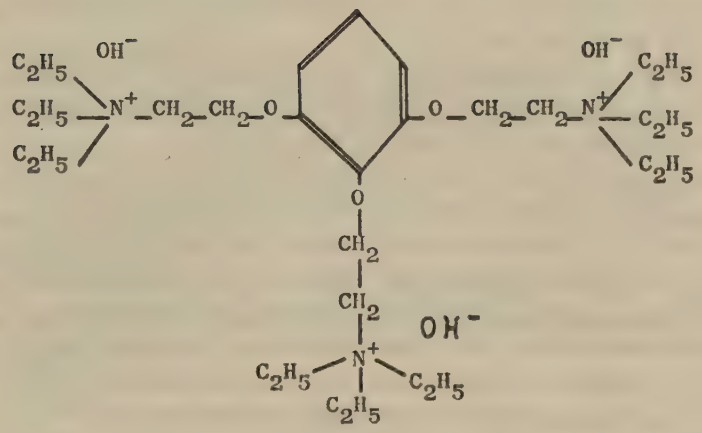

Abb. 3: Strukturformel des Gallamin.

C - Toxiferin und Diallyl - nor - Toxiferin

Toxiferin, das Hauptalkaloid des Calebassencurare, steht seit 1959 in synthetischer Form zur Verfügung. Es handelt sich um ein außerordentlich wirksames Relaxans, was wahrscheinlich der zugrundeliegenden Indolstruktur zuzuschreiben ist (21).

Es erfährt im Körper keinen Umbau, sondern wird unverändert durch die Niere ausgeschieden (zit. nach SCHOEWE). Die klinische Dosierung liegt im Bereich von 3o - 4o ug/kg KG mit einer Relaxierungsdauer von 5o bis 16o Minuten (3o).
Nach FOLDES eignet es sich besonders zur Behandlung von Tetanus und spastischen Zuständen, ferner bei extrem langen Operationen.

Die lange Wirkungsdauer bedingt eine schlechte Steuerbarkeit und macht am Ende der Narkose meist eine Antagonisierung notwendig.
Das Derivat Diallyl-nor-Toxiferin (Alloferin^{R}) besitzt bei gleich hoher Wirkungsintensität eine relativ kurze Wirkungsdauer, ist also besser steuerbar (1).
Nebenwirkungen beider Substanzen sind sehr selten. Erst bei 5facher Überdosierung werden ganglionäre Synapsen blockiert und EKG-Veränderungen sichtbar. Auch Histaminausschüttung wird nicht beobachtet. Eine Wirkungsverstärkung erfolgt durch Potenzierung der muskelerschlaffenden Wirkung bei Kombination mit Halothan und Äther (3). Relativ häufig ist bei der Applikation von Alloferin eine geringe Hypotension feststellbar (24).

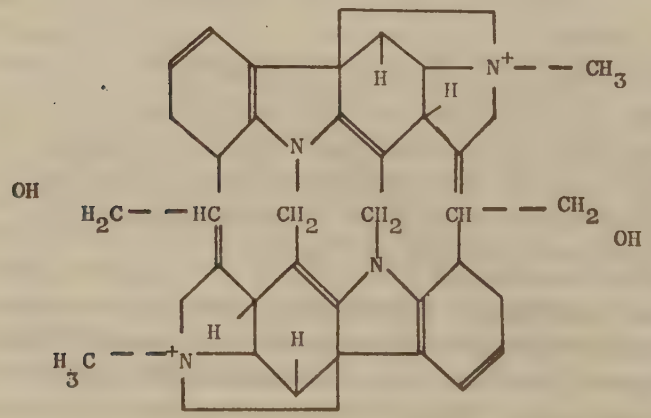

Abb. 4: Strukturformel des C-Toxiferin.

PANCURONIUMBROMID

Durch Einführung der biologisch aktiven Gruppe - zwei quaternäre Stickstoffatome im Abstand von 13 - 15 Å - in die natürlich vorkommenden Sterangerüste gelang es seit mehreren Jahren, neue Substanzen mit muskelerschlaffender Eigenschaft herzustellen (2,14,34,42). Von diesen Steroidverbindungen hat sich bisher Pancuroniumbromid (Pavulon^{R}) als einziges in der klinischen Prüfung bewährt.
Es wurde 1964 von HEWETT und SAVAGE synthetisiert (22) und erstmals 1967 von REID zur klinischen Erprobung eingesetzt (4).

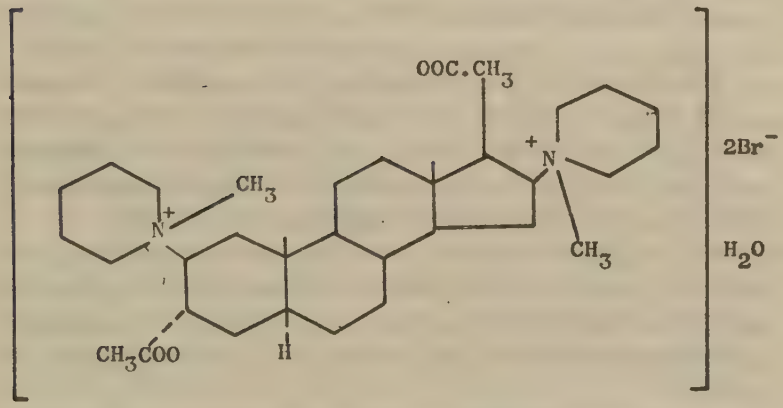

Abb. 5: Struktur des Pancuroniumbromid, 2ß,16ß-Dipiperidino-5a-androstane-3a, 17ß-diol diacetate dimethobromide.

A.) Tierversuche:

In den ersten pharmakologischen Studien an Tieren durch BUCKETT und BONTA und BONTA et al. erwies sich Pancuroniumbromid (PCB) als ein rein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans, jederzeit mit Cholinesterase-Hemmern antagonisierbar (8,1o,12,13).
Die Toxizität der Substanz ist sehr gering. Bei anästhesierten und künstlich beatmeten Katzen konnten bei einer Dosierung von 5oo mg/kg KG keine akuten toxischen Symptome nachgewiesen werden (12,13).
Mit einer intravenösen Injektion von 2o - 5o µg/kg KG PCB konnte BUCKETT die maximale indirekte Reizung des Muskulus gastrocnemius und tibialis anterior bei der Katze vollständig blockieren. Die relative Wirkungsstärke an der Skelettmuskulatur erwies sich also den bisher bekannten Relaxantien um ein Mehrfaches überlegen, variierte aber bei den einzelnen Tierarten (12,13). Bei Katzen und Kaninchen ist Pancuroniumbromid zehnmal so stark wie d-Tubocurarin, bei Mäusen nur wenig stärker. Wiederum bei Hunden - ebenso wie beim Menschen - beträgt die Wirkungsintensität ein 4 - 6faches der des d-Tc. Andererseits war das isolierte Diaphragma der Ratte gegenüber PCB weniger empfindlich als gegenüber d-Tc (13).
Die Wirkungsdauer von PCB wurde an nicht anästhesierten Kaninchen mittels der Headdrop - Technik mit der des d-Tc verglichen und erwies sich als gleich lang. Entsprechende Wirkungszeiten ergaben Versuche an anästhesierten Tieren.
Weiterhin suchte BUCKETT an Tieren nach Nebenwirkungen von Pancuroniumbromid. Eine ganglienblockierende Wirkung war im Vergleich zu anderen Relaxantien nur äußerst gering nachweisbar. Dies zeigte der Versuch, daß eine

Blockierung des nikotinsäurestimulierten Meerschweinchenileums und des präganglionär stimulierten zervikalen Sympathikus der Katze mit PCB in wesentlich geringerem Ausmaß möglich war als mit der gleichen Dosis d-Tc oder Hexamethonium. Im gleichen Sinn kann auch die durchweg beobachtete Stabilität des Blutdruckes gedeutet werden.

Bronchokonstriktion und Blutdruckabfall, hervorgerufen durch Histamin und d-Tubocurarin bei anästhesierten Meerschweinchen, fehlten bei Injektion von Pancuroniumbromid selbst bei der hohen Dosierung von 1o mg/kg KG. Zum Nachweis einer Histaminliberation war eine etwa 1oofach höhere Dosis von PCB nötig als von d-Tc (12,13).

Einheitlich waren die Ergebnisse bezüglich des Blutdruckverhaltens. Bei sämtlichen Versuchstieren kam es unter Pancuroniumbromid zu keinem Blutdruckabfall, in vielen Fällen wurde eine leichte Hypertension registriert (8,9,1o,12,13,47).

Über die möglichen Wirkungsmechanismen geben die Versuche an Katzen durch BONTA nähere Aufschlüsse (9,1o). Es erfolgt eine Zunahme der Herzkontraktionskraft bei Injektion von 4o µg/kg KG PCB, eine Abnahme derselben bei 16o µg/kg KG d-Tc. Demgegenüber wurde beim isolierten, d.h. denervierten Herz kein Effekt erzielt. Ebenso blieb der durch Acetylcholin erzeugte Blutdruckabfall sowie die vagale Stimulation des Intestinaltraktes unbeeinflußt von PCB. Das Ausmaß der Kontraktionszunahme war noch ausgeprägter, wenn die Katzen unter Halothan-Narkose standen oder wenn zuvor Neostigmin injiziert worden war.

Aus diesen Ergebnissen zieht BONTA folgende Schlüsse: Erstens beruht der hypertensive Effekt von Pancuroniumbromid eher auf einer Herzstimulation als auf einem

vasokonstriktorischen Mechanismus. Zweitens müßte diese Herzstimulation die Folge einer selektiven direkten vagolytischen Wirkung am Herzen sein, die bei erhöhter kardialer Vagussensibilität, wie sie durch Halothan und Esterasehemmer hervorgerufen wird, ebenfalls verstärkt in Erscheinung tritt.
Im Zusammenhang mit dieser vagolytischen Eigenschaft von Pancuroniumbromid sind auch Pulsveränderungen von besonderem Interesse. Tatsächlich konnte BONTA in seinen Tierversuchen nachweisen, daß PCB nicht nur den vagal induzierten Blutdruckabfall und die Abnahme der Kontraktionskraft, sondern auch die Frequenzabnahme verhinderte bzw. in vielen Fällen sogar Sinustachykardien auslöste (9,1o).
Auf das Gerinnungssystem und die Blutwerte hat PCB keinen wesentlichen Einfluß, wie biochemische Arbeiten von HORNSTRA zeigten (23).
Bekannt ist die potenzierende Wirkung von Relaxantien in Kombination mit vielen in der Anästhesie gebräuchlichen Substanzen. So wird die Wirkung von PCB verstärkt durch Äther, Halothan und Barbiturate (8,1o, 12,13). Die Dosis, die nötig ist, um eine 5o %ige Blockade zu erreichen, konnte unter Thiopental um 34,7 % und unter Halothan-Narkose bei 4 %iger Halothankonzentration um 27,7 % reduziert werden (1o). THESLEFF erklärte die potenzierende Wirkung mit einer erhöhten Sensibilisierung der postsynaptischen Membran durch Anästhetika (49).
Durch Succinylbischolin, Adrenalin und Kaliumchlorid wird die Wirksamkeit von PCB vermindert, von Atropin und Promethazin ist sie unbeeinflußt (12). Die Antagonisierbarkeit war in diesem Zusammenhang nicht beeinträchtigt.

B.) Klinische Untersuchungen:

Das ideale Muskelrelaxans soll spezifisch und relativ kurz wirksam, d. h. steuerbar sein, gut zu antagonisieren und frei von Nebenwirkungen sein.
Da Pancuroniumbromid im Tierversuch diesen Anforderungen an ein Relaxans weitgehend entsprach und sogar wesentliche Vorteile gegenüber den bisher bekannten Präparaten zu haben schien, wurde es einer eingehenden klinischen Prüfung unterzogen.
Richtungsweisende Untersuchungen an 6 Patientinnen wurden 1967 erstmalig von BAIRD und REID durchgeführt (4). Sie bestätigten elektromyographisch den Wirkungsmechanismus von Pancuroniumbromid als den eines nichtdepolarisierenden Relaxans, mit Cholinesterasehemmern jederzeit gut reversibel.

a.) Wirkungsstärke:

Vergleichende Messungen zur Wirkungsintensität zeigten, daß mit 2 mg PCB (bzw. 22 µg/kg KG) der gleiche Effekt erzielt wurde wie mit der 5fachen Dosis von d-Tubocurarin oder der 3fachen von Alloferin (4,5,31,39,46,48). STOVNER und LUND (48) demonstrierten anhand der "Dose - Reponse - Curve", daß die relative Wirkungsintensität dosisabhängig ist. Dazu wurde die prozentuale Abnahme der Greifkraft bei verschiedener Dosierung von PCB, Alloferin und d-Tc gemessen. Es zeigte sich, daß der Kurvenanstieg für PCB und Alloferin steiler war als für d-Tc. Das bedeutet für die Wirkungsstärke: in einem Dosisbereich von 2o µg/kg KG hat PCB die 4fache Stärke von d-Tc, bei 1oo µg/kg KG, dem Bereich der vollwirksamen Dosis, bereits die 5 - 6fache.

b.) Dosierung:

Die klinische Dosierung war bei den einzelnen Autoren je nach Patientengut und zu erwartender Operationsdauer etwas unterschiedlich. CRUL (15) und DICK und DROH (18) benutzten eine durchschnittliche Anfangsdosis von 5o µg/kg KG, STOVNER und LUND (48) von 68 µg/kg KG, während BAIRD (5), LOH (35), NORMAN (43), VAN DE WALLE (51) und KAMESAROFF (25) in einem Bereich von 1oo µg/kg KG PCB und darüber dosierten.
Somit rangierte die Anfangsdosierung bei durchschnittlich 7o kg schweren Patienten zwischen 4 und 6 mg PCB. VAN DE WALLE und KAMESAROFF verabreichten Dosen von 6 - 8 mg.

c.) Wirkungseintritt:

Der Wirkungseintritt von PCB erfolgte im Allgemeinen wesentlich schneller als nach d-Tc und Alloferin, ähnlich dem Gallamin, aber nicht so schnell wie nach Succamethonium. BAIRD registrierte mit elektromyographischen Messungen eine Latenz von 1 1/2 Minuten bei Verwendung von 2 mg PCB und eine Latenz von 55 Sekunden bei 3 mg (4). Klinisch wurden derart schnelle Wirkungseintritte nur bei einer hohen Dosierung von 1oo - 15o µg/kg KG erreicht (SELLICK 45 - 9o sek, KNIGHT 45 - 6o sek, MC DOWALL 6o sek).
Volle Muskelerschlaffung bzw. auftretende Apnoe wurde meist zwischen der 2. und 4. Minute nach Injektion beobachtet. Dies konnte durch Messung der forcierten Vitalkapazität (FVK) und der groben Kraft des Faustschlusses an freiwilligen Versuchspersonen voll bestätigt werden (DICK, DROH und FREY). Nach Injektion

von 5o µg/kg KG PCB war die FVK bereits nach 9o sek unter 1ooo ml abgesunken, und betrug die Muskelkraft nur noch 65 % des Ausgangswertes, während nach 3 1/2 min beide Parameter auf 3 bzw. o % der Ausgangswerte abgefallen waren.
In vielen Fällen konnten demnach günstige Intubationsbedingungen bereits innerhalb der ersten 9o Sekunden geschaffen werden, allerdings nur bei höherer Dosierung (25,31,39,46).
Die meisten Autoren aber gaben weiterhin der Anwendung von Succinylbischolin zur Intubation den Vorzug, um diese unnötig hohen Dosen von PCB zu vermeiden (15,18).

d.) Wirkungsdauer:

Die Wirkungsdauer von PCB liegt in derselben Größenordnung wie bei den übrigen Relaxantien. Eine Testdosis von 1o µg/kg KG bewirkte eine Relaxation von ca. 2o Minuten (48). Mit einer Initialdosis von 4 - 6 mg PCB hielt die Wirkung ca. 45 Minuten an (SELLICK, BAIRD, MC DOWALL). KNIGHT (31) beschrieb eine durchschnittliche Wirkungsdauer von 72 min bei Gabe von 6 mg PCB. DICK und DROH (17,18) registrierten den Wiederbeginn der Spontanatmung in den meisten Fällen zwischen 3o und 7o Minuten nach Injektion von 5o µg/kg KG PCB.
Repetitionsdosen von 1 - 2 mg waren meist nach 45 min erforderlich und verlängerten die Relaxation um weitere 4o Minuten (5,18,39,46).
Die Qualität der Muskelerschlaffung war ebenso gut wie bei Verwendung von d-Tc. Das Wirkungsende war durchweg genauer zu erkennen als bei d-Tc, weniger genau als bei Succamethonium (46).

Daß die Skelettmuskulatur wesentlich stärker von PCB beeinflußt wird als die respiratorische Muskulatur, bewiesen STOVNER und LUND (48) durch Messungen der forcierten Vitalkapazität und der Greifkraft. Eine Dosis von 22 µg/kg KG führte zu einem Abfall der Greifkraft um 9o % nach 3 1/2 - 5 min, der FVK nur um maximal 3o % nach 5 min.

e.) Elimination:

D-Tubocurarin und Gallamin werden zu einem großen Teil renal eliminiert (52). Aufgrund von Untersuchungen mit radioaktiv markiertem PCB schien dies auch für diese Substanz zuzutreffen, da ein großer Teil der Radioaktivität im Harn erscheint. Eine Differenzierung zwischen dem unverarbeiteten Molekül und radioaktiven Metaboliten ist jedoch nicht möglich. Aufgrund von Untersuchungen von LÜBKE und Mitarbeitern (37) kommt deshalb eine esterastische Spaltung des PCB Moleküls zumindest für den größten Teil der Substanz in Frage. LÜBKE und Mitarbeiter wiesen nach, daß innerhalb der ersten halben Stunde nur etwa 3 % und während der folgenden 3o Minuten kein unverändertes PCB im Urin erscheint.
Diese Resultate werden durch Untersuchungen von BRUCELLO (Bern 1971) gestützt, der mittels Messungen über die Enzyminduktion den Abbau eines beträchtlichen Teiles von PCB in der Leber fand.

f.) Nebenwirkungen:

Im klinischen Gebrauch ist von besonderem Vorteil, daß PCB weitgehend frei von Nebenwirkungen ist (4,5,15,46). Eine ganglienblockierende Wirkung konnte bisher auch beim Menschen nicht nachgewiesen werden.
Histaminliberation, wie sie als Ursache von Bronchokonstriktion und Hypotension bei d-Tubocurarin bekannt

ist, scheint selbst bei höheren Dosen außerordentlich gering zu sein, was durch vergleichende Intrakutanteste demonstriert wurde (12,13,46).
Tachyphylaxie, echte Kumulation oder hormonale Reaktionen wurden nicht beobachtet (16).
Über Affektionen des kardiovaskulären Systems durch Pancuroniumbromid wurde mit unterschiedlichen Ergebnissen berichtet.
Die aufgrund der Tierversuche zu erwartende Stabilität des Blutdruckes bzw. eine leichte Hypertension konnte auch beim Menschen in den meisten Fällen beschrieben werden (9,1o,31,46). Diese Tatsache kann einmal durch das Fehlen von Histaminfreisetzung und Ganglienblokkade erklärt werden, zum anderen wird auch beim Menschen eine direkte kardiale Stimulation diskutiert.
Von besonderem Interesse war die Feststellung, daß der durch Halothan bewirkte Blutdruckabfall, der durch d-Tubocurarin noch verstärkt wird, bei Anwendung von Pancuroniumbromid in wesentlich geringerem Maße auftrat (25,39,44).
Die im Tierversuch nachgewiesene vagolytische Eigenschaft von Pancuroniumbromid ließ auch beim Menschen Herzfrequenzänderungen vermuten. Diesbezügliche Untersuchungen führten bei den einzelnen Autoren zu recht unterschiedlichen Ergebnissen.
In den ersten Studien an 6 Patienten fand BAIRD keine Pulsveränderungen (4). Bei einem größeren Patientengut (n=53) registrierte er Pulsschwankungen zwischen 8o und 1oo/min bei der Erstdosis, keine Schwankungen bei Repetitionsdosen (5). DICK und DROH (18) und SELLICK (46) haben keine Veränderungen von Puls, Blutdruck und zentralem Venendruck unter PCB gesehen.
Demgegenüber mehren sich in letzter Zeit die Berichte über Herzfrequenz- und Blutdruckanstiege nach Ap-

plikat.n von PCB. PEARCE (44) beschrieb Pulsanstiege bis zu 112 %. KANESAROFF registrierte bei 3 von 5 Patienten eine Zunahme von 16 - 44 Schlägen pro Minute bei einer allerdings hohen Dosierung von 1oo µg/kg KG (25). Bei 5oo Patienten sah VAN DE WALLE in 8o % der Fälle eine durchschnittliche Frequenzzunahme von 1o % (51). Ebenso MC DOWALL (39) und LOH (35) beschrieben geringe Pulsanstiege von ca. 1o - 15 Schlägen pro Minute.

C.) Eigene Untersuchungen:

a.) Patientengut:

Um eigene klinische Erfahrungen mit dem neuen Muskelrelaxans Pancuroniumbromid zu sammeln, haben wir bei 265 unausgewählten urologischen Patienten, von denen 129 (48,7 %) männlichen Geschlechts waren, dieses zur Anwendung gebracht. Die Alters- und Gewichtsverteilung ist in Abb. 6 graphisch dargestellt. 51 (19,3 %) hatten das 1o. Lebensjahr noch nicht vollendet. Patienten von über 5o Jahren waren mit 28,3 % (75) beteiligt.

Zur Beurteilung des Narkoserisikos legten wir das Schema von LOSKANT (36) in gekürzter Form zugrunde. In dieses Schema gehen Erkrankungen der Niere, der Leber und des Blutes sowie Störungen des Elektrolythaushaltes und des Stoffwechsels und die Thrombosegefährdung nicht ein. Erkrankungen der Niere sind in einer gesonderten Tabelle zusammengestellt (Tab. 3).

125 Patienten (47,2 %) waren ohne vorhersehbares Risiko (Gruppe I), 124 (46,8 %) gehörten mit einer geringen Beeinträchtigung von Organ- und Systemfunktionen der Gruppe II an. 11 Patienten (4 %) wiesen ein erhöhtes Risiko auf (Gruppe III) und bei 6 (2 %) lag aufgrund

schwerer Organschädigung ein stark erhöhtes Risiko vor (Gruppe IV).

	I	II	III	IV
AZ	gut	mäßig	reduziert	schlecht
Lunge	oB.	leichtes (Alters-)Emphysem, Infekte	Emphysem, Bronchitis, Asthma bronch.	schweres Emphysem, Pneumonie, Asthma
Herz	oB.	beginnende Herzschwäche, Koronarinsuff.	latente Herzinsuffizienz, Angina pekt.	Herzinsuffiz. Z.n. Infarkt, Vitium
Kreislauf	oB.	Hypertonie, Regulationsstörungen	schwere Hypertonie, Arteriosklerose	schwerste Hypertonie, kard.Dekomp.

Tabelle 1: Einteilung der Risikogruppen I - IV.

Die Verteilung der einzelnen begleitenden Erkrankungen ist in Tabelle 2 zusammengefaßt. Bei insgesamt 36 Patienten bestand eine Polymorbidität. Fälle von eingeschränkter Nierenfunktion waren mit 18,1 % relativ zahlreich (Tab. 3). Weitere 74 Patienten (27,9 %) wurden wegen zum Teil nicht manifester kardialer Affektionen digitalisiert bzw. mit Koronardilatatoren behandelt.

	Anzahl	%
Mäßige Hypertonie	45	17
Schwere Hypertonie	5	1,9
Manifeste Herzinsuffizienz	9	3,4
Anämie (HB≤ 11 g%)	2o	7,5
Emphysembronchitis	28	1o,5
Niereninsuffizienz (Kreatinin ≥ 1,5)	48	18,1
Diabetes mellitus	11	4
Allergien	18	8,4
Extreme Adipositas	7	2,6

Tabelle 2: Anzahl und prozentuale Verteilung der einzelnen Begleiterkrankungen.

Kreatinin	Reduktion der glomerulären Filtration (%)	Zahl der Patienten
1,5 - 1,9	5o - 3o	36
2,o - 2,9	3o - 2o	7
3,o - 3,9	2o - 15	1
4,o - 4,9	15 - 1o	2
6,o	1o	1

Tabelle 3: Approximative Beziehungen zwischen Kreatinin, glomerulärer Filtration und Anzahl unserer Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Durchgeführt wurden vorwiegend Pyelo- bzw. Nephrolithotomien (49), Nephrektomien (43), plastische Operationen an Nierenbecken, Harnleiter und Blase (88) (Antirefluxplastiken nach Gregoir, Ureterocystoneostomien, Blasenlappenplastik nach Boari, Nierenbeckenplastik nach Anderson-Hynes). Die weiteren Eingriffe sowie die entspechenden Diagnosen sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

Diagnosen:		Eingriffe:	
Nierentumor	13	Nephrektomie	43
Doppelniere	6	Polresektion	1o
Schrumpfniere	12	Nephropyelolithotomie	49
Nephroptose	4	Nierenbeckenplastik	16
Nephrolithiasis	6o	Nephropexie	5
Hydro- bzw. Pyonephrose	13	Ureteronephrektomie	19
Subpelvine Harnleiterstenose	18	Ureterolithotomie	12
Ureterstein	19	Ureterocystoneostomie	29
Vesiko-ureteraler Reflux	42	Antirefluxplastik	3o
Blasenentleerungsstörung einschl. Inkontinenz	9	Blasenteilresektion	5
Retentio testis	15	Sonstige plastische Operationen (Boari)	14
Urogenital-Tbk	11	Orchidopexie	13
Sonstiges (Phimose, Blasen - Ca)	31	Sonstiges (Circumcision, Aufrichtung)	2o
Prävesikale Harnleiterstenose	12		

Tabelle 4: Aufschlüsselung von 265 urologischen Patienten nach Diagnose und Eingriff.

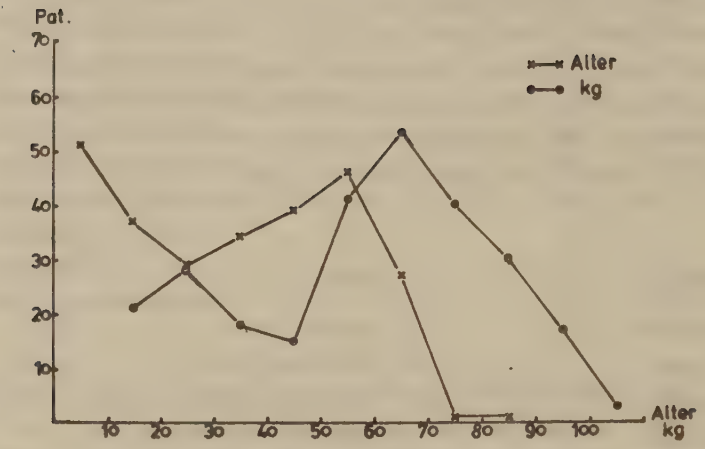

Abb. 9: Alters- und Gewichtsverteilung von 265 Pat.

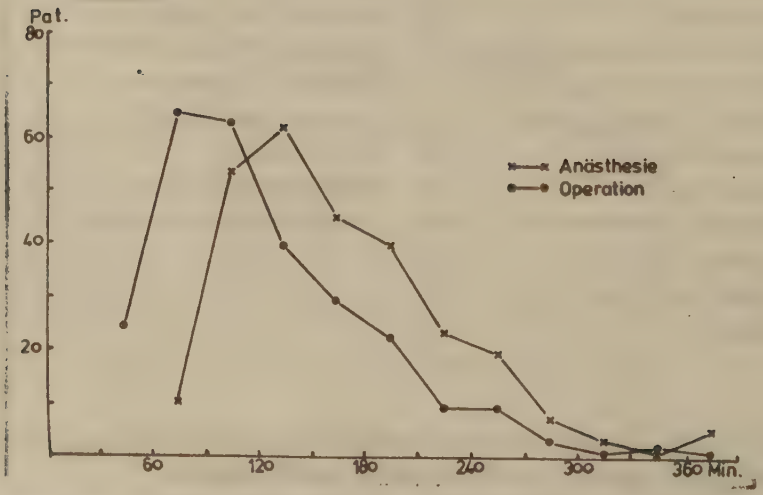

Abb. 7: Operations- und Anästhesiedauer

b.) Anaesthesietechnik:

Die Prämedikation erfolgte bei Kindern 45 min vor Narkosebeginn mit o,o1 mg/kg KG Atropin und o,o3 ml/kg KG Thalamonal, bei Erwachsenen mit 1,5 - 2 ml Thalamonal. Je nach Alter und Allgemeinzustand konnte jedoch die Dosis reduziert werden.
Sämtliche 265 Patienten intubierten wir. Davon erhielten 2o1 Kranke zur Intubation Succinylbischolin, lediglich 8 Erwachsene Pancuroniumbromid. Bei 6 Kleinkindern wurde die Intubation nur unter Halothan ausgeführt.
Die Arten der Anästhesietechnik zeigt Tabelle 5.

	Anzahl	%
NLA klassische Methode	35	13,2
NLA + Epontol	73	27,6
NLA + Pentothal	84	31,7
NLA + Trapanal	16	6,o
Valiumkombinationsnarkose	4	1,5
EN mit N_2O/O - Halothane Einleitung mit Pentothal	42	15,9
EN mit N_2O/O - Halothane Einleitung mittels Maske	11	4,1

Tabelle 5: Anzahl und prozentuale Verteilung unserer Anästhesietechniken.

Die Durchführung der klassischen Neuroleptanalgesie (NLA) erfolgte nach den Angaben von HENSCHEL. Zur Einleitung der modifizierten Neuroleptanalgesie erhielten die Patienten 5 mg Dehydrobenzperidol (DHBP) und o,1 mg Fentanyl. Zur Abkürzung der Einschlafphase injizierten wir 1oo mg Penthotal bzw. Trapanal oder 1oo - 15o mg

Epontol. Nach Relaxierung mit Succinylbischolin erfolgte die Intubation. Bei Kindern erwies sich die Gabe von Barbituraten als nicht notwendig. Danach verabreichten wir nochmals 7,5 mg DHBP und o,4 mg Fentanyl, bei Kindern entsprechend weniger und gingen über auf kontrollierte Lachgas-Sauerstoff-Beatmung im Verhältnis 3:1 l/min mit einem Dräger - Pulmomaten unter Zugrundelegung eines Beatmungsnomogramms. Zur Prophylaxe evt. Blutdruckabfälle ließen wir 5oo ml Makrodex und 5oo ml Ringerlösung über eine zuvorgelegte Braunüle zügig einlaufen und gaben bei Bedarf Akrinor in Einzeldosen von o,5 ml.

Bei der Valiumkombinationsnarkose wurde DHBP durch Valium ersetzt, das in einer Dosierung von 2o - 3o mg i.v. verabreicht wurde. Die Anaesthesietechnik entspricht im übrigen der klassischen NAL.

Bei der Halothan-Narkose, die bei 53 Patienten angewandt wurde, erfolgte die Narkoseeinleitung mit 2oo - 4oo mg Penthotal, die Intubation mit Succinylbischolin. Die Dauerbeatmung mit N_2O/O-Halothan-Gemisch wurde zur Anflutung mit 1,5 Vol%, im weiteren Verlauf mit max. o,7 Vol% Halothan durchgeführt.

Nach Stabilisierung von Puls und Blutdruck erfolgte die intravenöse Applikation der Pancuroniumbromid - Anfangsdosis in ausreichendem zeitlichen Abstand zwischen Narkoseeinleitung und Operationsbeginn. In dieser Zeit wurden die Lagerung, Beatmung und andere Anaesthesiebedingungen nicht mehr verändert. Je nach Operationsdauer bzw. klinisch notwendiger Relaxierung wurden Repetitionsdosen gegeben.

Am Ende der Operation wurde je nach klinischer Notwendigkeit (beurteilt nach Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen) o,25 mg Atropin und je 5 mg Mestinon i.v./i.m. zur Decurarisierung gegeben. In Abb. 7 ist die Anaesthesie-

dauer (Max. 12o - 15o min) und die Operationsdauer (Max. 9o - 12o min) dargestellt.

c.) Untersuchungsmethoden:

Bei unserm Patientengut von 265 haben wir die Wirkung und Nebenwirkungen von Pancuroniumbromid anhand folgender Parameter registriert:

1. Histaminliberation
2. Forcierte Vitalkapazität (FVK) und Greifkraft
3. Initial- und Repetitionsdosierung
4. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer
5. Intubation
6. Decurarisierbarkeit
7. Veränderungen des Blutdruckes
8. Veränderungen des Herzrequenz bzw. des EKG
   a.) Korrelationen zur Alters- und Dosisabhängigkeit
   b.) Vagolytische Wirkung

Bei 3o Patienten, die während der Narkose nicht relaxiert wurden, setzten wir zur Feststellung einer evt. Histaminliberation intrakutane Quaddeln mit äquipotenten Dosen von d-Tc (5µg), Alloferin (3µg) und PCB (1µg) in je o,9 %iger NaCl-Lösung sowie eine Leerprobe von 1 ml o,9 %iger NaCl-Lösung.
Zur Messung der forcierten Vitalkapazität und der Greifkraft haben wir 3o Erwachsene - davon 13 weiblichen Geschlechts - ausgesucht, die frei von Begleiterkrankungen an Herz und Lunge waren und sich kooperativ verhielten. Vor der Prämedikation wurden die Patienten aufgefordert, mit maximaler Kraft den Ballon eines Virgorimeters zu komprimieren. Den Mittelwert zweier Messungen nahmen wir als 1oo%ige Greifkraft an. Mit dem Vitalographen (Test Rekord) haben wir das maximale Exspirationsvolumen der Patienten

nach maximaler Inspiration registriert. Aus zwei korrespondierenden Kurvenverläufen wurde die mittlere maximale forcierte Vitalkapazität (FVK) berechnet. Anschließend erhielten die Patienten eine Testdosis von 2o µg/kg KG PCB. Sodann wurde fortlaufend im Abstand von 2 Minuten in gleicher Weise die Greifkraft, im Abstand von 2 1/2 Minuten die FVK gemessen. Die Veränderungen im zeitlichen Ablauf wurden in Prozenten der ursprünglich maximalen Werte aufgezeichnet. Mit dieser Testdosis konnten wir ferner genaue Messungen des Wirkungseintrittes (Lidschwere), der Wirkungsstärke (Headdrop) und der Wirkungsdauer durchführen.
Die Beurteilung von Wirkungseintritt und -dauer erfolgte während der Narkose nach rein klinischen Gesichtspunkten (Muskeltonus im Operationsfeld, Spontanatmung).
Zur Beurteilung der vollständigen Decurarisierung wurde ein ausreichendes Atemzugvolumen (AZV) bzw. Atemminutenvolumen (AMV) zugrundegelegt.
Die Blutdruckwerte ermittelten wir durch Messung nach Riva Rocci am Oberarm.
Die Veränderungen an Herz- bzw. Pulsfrequenz wurden entweder durch Zählen des Pulses in Minutenabstand oder durch kontinuierliche EKG-Registrierung kontrolliert. Hierbei untersuchten wir einmal die Beziehung zwischen maximalem absoluten Pulsanstieg und der PCB - Dosis bzw. dem Alter der Patienten. Zum anderen interessierte uns die Aufhebung des Fentanyleffektes durch Pancuroniumbromid. Dazu setzten wir die absolute Pulsfrequenzänderung unter PCB in Beziehung zum Ruhepuls der Patienten und zu den Pulsveränderungen unter den Intubationsbedingungen.
Bei 27 Patienten, die ohne Begleiterkrankungen waren, registrierten wir das EKG am Abend vor der Operation nach 15 Minuten Bettruhe, am Morgen nach der Prämedi-

kation sowie fortlaufend vor der Intubation, nach Verabreichung einer geringen Dosis von DHBP und Fentanyl, nach Relaxierung mit Succinylbischolin, während der Intubation sowie nach der vollen Gabe von DHBP und Fentanyl. Danach erfolgte die sofortige Verabreichung von Pancuroniumbromid und weitere EKG - Schreibung bis zum Operationsbeginn.

D.) Ergebnisse:

1.) Histaminliberation:

Bei den 3o Patienten, die o,1 ml o,9 %ige NaCl-Lösung, 5 µg d-Tubocurarin, 3 µg Alloferin und 1 µg Pancuroniumbromid in je o,1 ml o,9 %iger NaCl-Lösung intrakutan erhielten, fanden wir bei PCB eine flüchtige und wenig ausgebildete Quaddelbildung, die selten mehr als 15 Minuten überdauerte. Das gleiche zeigte der Test für Alloferin, nur etwas ausgeprägter. Die Quaddelgröße und die Dauer bis zur Rückbildung betrugen bei d-Tc das vier- bis sechsfache (Abb. 8).

2.) Forcierte Vitalkapazität (FVK) und Greifkraft:

Unsere Untersuchungen mit einer Testdosis von 2o µg/kg KG zeigten deutlich, daß die Skelettmuskulatur wesentlich stärker beeinträchtigt wird als die Atemmuskulatur. Ferner konnten wir hiermit den relativ schnellen Wirkungseintritt bestätigen. Lidschwere wurde bei allen 3o Patienten bereits nach 3o bis 6o sek empfunden, während nur in sechs Fällen ein Lidöffnen vorübergehend überhaupt nicht möglich war. Doppelsehen bzw. ein verschwommenes Sehen hielt bei allen bis ca 15 - 2o min an. Bei 13 von den 3o beobachteten Patienten trat ein positiver Headdrop zwischen 2. und 5. Minute nach Injektion auf, in zwei Fällen

war er zweifelhaft.
Die Veränderungen der FVK und der Greifkraft sind in Abb. 9 und 1o graphisch dargestellt. Während die Greifkraft nach 4 min bis auf 4o,9 % der maximalen Leistung absank und erst nach 2o min wieder auf 82,6 % angestiegen war, fiel die FVK bereits nach 2 1/2 min auf den tiefsten Wert von 82,1 % und hatte nach 7 1/2 min schon wieder 92 % des Ausgangswertes erreicht. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den entsprechenden Untersuchungen von STOVNER und LUND (48) bzw. DICK und DROH (17).
Es muß allerdings erwähnt werden, daß bei der Testdosis in zwei Fällen akute Atemnot auftrat, so daß mit Sauerstoff beatmet werden mußte. Ein Anhalt für Begleiterkrankungen lag in diesen Fällen nicht vor.

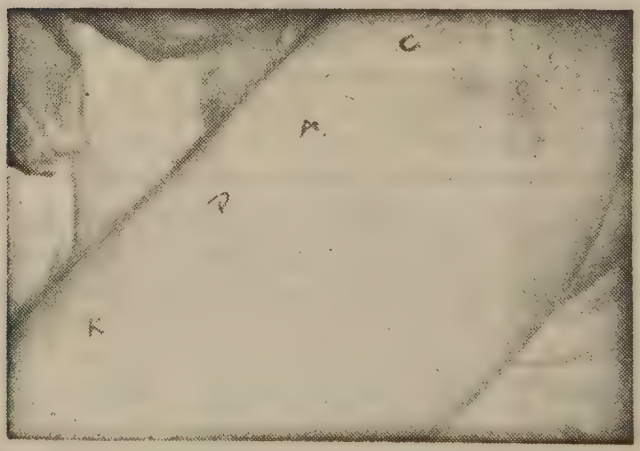

Abb. 8: Intrakutane Quaddeln äquipotenter Dosen von d-Tc, Alloferin und PCB sowie eine Leerprobe

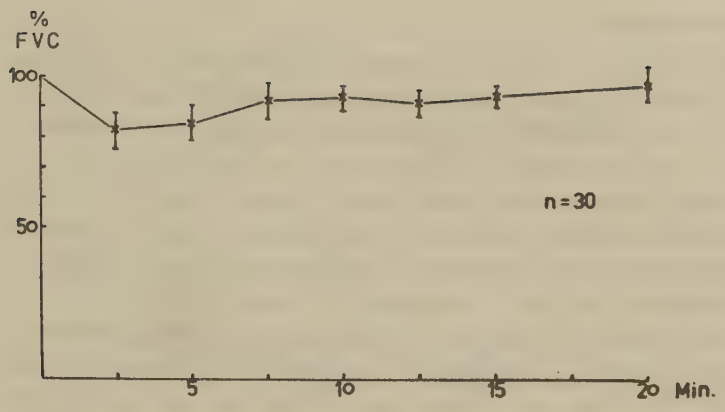

Abb. 9: Forcierte Vitalkapazität nach 20 µg/kg KG Pancuroniumbromid

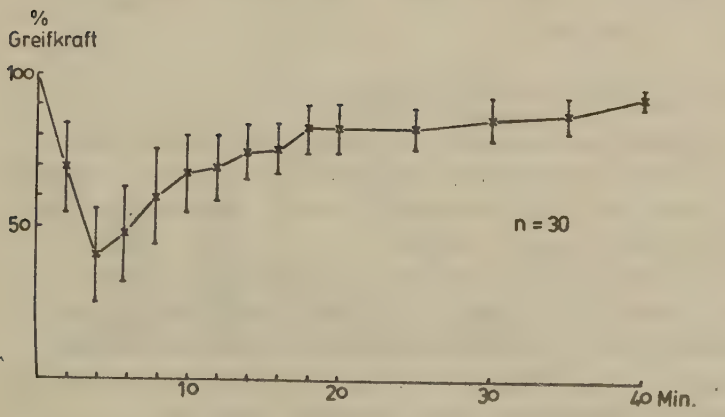

Abb. 10: Greifkraft nach 20 µg/kg KG Pancuroniumbromid

3.) Dosierung:

Die Initialdosis lag bei unseren Patienten im Bereich von 2o bis über 15o µg/kg KG PCB mit einem deutlichen Gipfel bei 5o - 1oo µg/kg KG. Die überwiegende Zahl der Repetitionsdosen lag bei 2o - 4o µg/kg KG. Die Verteilung der Gesamtdosis war aufgrund der unterschiedlichen Alters- und Gewichtsgruppen unseres Patientengutes und der sehr differenten Operationszeiten ziemlich weit gestreut über einen Bereich von 6o - 13o µg/kg KG (Abb. 11).
Unter Berücksichtigung von Körpergewicht, Geschlecht und Alter der Patienten erhielten männliche Erwachsene durchschnittlich 6 mg, weibliche 4 mg und Kinder unter 14 Jahren 2 mg PCB als Anfangsdosis.
Die relative Dosierung bezogen auf das Körpergewicht lag bei Kindern durchweg höher als bei Erwachsenen.
Abb. 12 gibt die Dosisverteilung in mg PCB wieder. Danach erhielten 17,7 % der Patienten 2 mg, 37,7 % 4 mg und 29,8 % 6 mg als Initialdosis. Die Repetitionsdosen betrugen meist 2 mg. Die Gesamtdosis ist folgendermaßen verteilt: 11,6 % - 2 mg, 17,7 % - 4 mg, 25 % - 6 mg, 14,4 % - 8 mg.

4. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer:

Eine klinisch ausreichende Relaxation war bei unserer Dosierung durchschnittlich zwischen der 2. und 3. Minute eingetreten, in den Fällen der höchsten Dosierung meist schon nach der ersten Minute.
Die Wirkungsdauer streute entsprechend der unterschiedlichen Dosierung bei der Initialdosis zwischen 45 und 12o Minuten, bei den Repetitionsdosen zwischen 25 und 1oo Minuten. Das Maximum lag bei der Erstdosis um 7o, bei den Wiederholungsdosen um 4o Minuten (Abb. 13).
Die Qualität der Relaxation war durchweg gut.

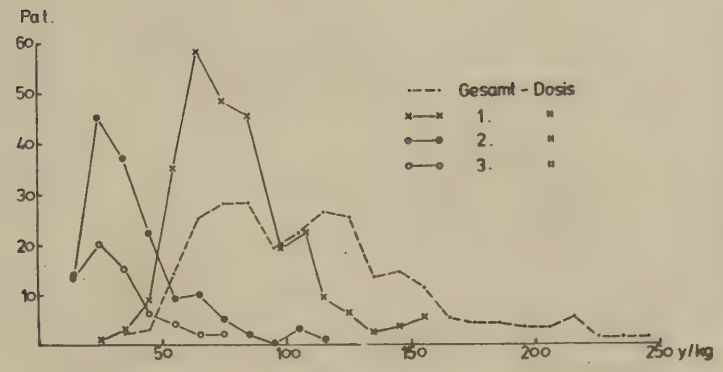

Abb. 11: Verteilung der Dosis in µg/kg KG Pancuroniumbromid

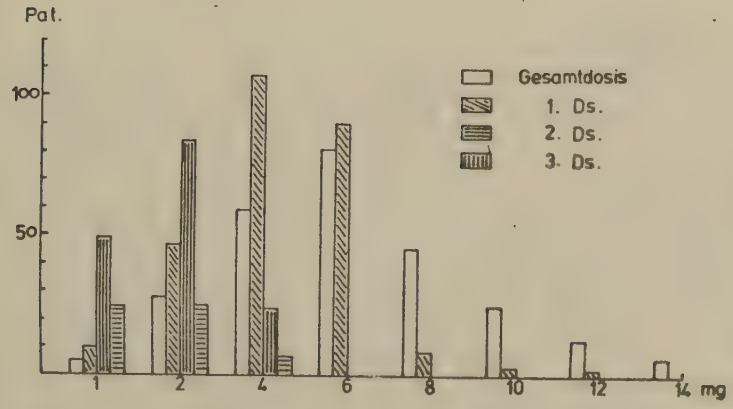

Abb. 12: Verteilung der Dosis in mg Pancuroniumbromid

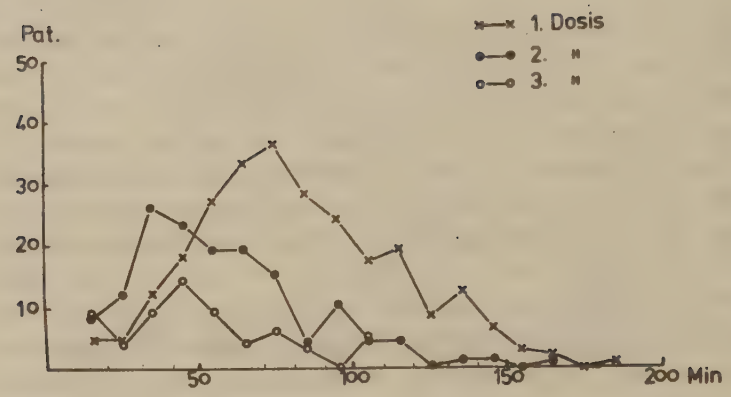

Abb. 13: Wirkungsdauer der Initial- und Repetitionsdosen

5.) Intubation:

Die endotracheale Intubation ausschließlich mit Pancuroniumbromid können wir ebenso wie andere Autoren (15, 16,18,31,46) wegen der zum Teil recht langen Latenzzeiten - vor allem bei niedriger Dosierung bis zu 4 Minuten - nicht empfehlen. Bei Initialdosen von 6 mg, 8 mg oder vereinzelt gar 1o mg PCB, wie wir sie bei einigen unserer Patienten gegeben haben, sahen wir wie BAIRD und REID (4) auch Wirkungseintritte im Bereich einer halben Minute, was die Intubation durchaus zügig ermöglichte. Da derart hohe Dosen jedoch nicht die Regel sind, haben wir von der Verwendung von PCB zur Intubation abgesehen und ziehen wie bisher das Succinylbischolin vor.

6.) Decurarisierbarkeit:

Eine Decurarisierung war bei 129 Patienten (49 %) am Operationsende nicht notwendig, da eine ausreichende Spontanatmung vorhanden war, wobei in 6 Fällen jedoch noch ein positives Headdrop-Phänomen bis zu 35 Minuten über das Operationsende hinaus zu beobachten war. 136 Patienten (51 %) wurden mit Atropin - Mestinon erfolgreich decurarisiert. Nur in vereinzelten Fällen, in denen kurz vor der Decurarisierung noch eine Repetitionsdosis verabreicht wurde, war die Rückkehr der Spontanatmung etwas verzögert. Ein positiver Headdrop überdauerte bei 21 Patienten (8 %) die Decurarisierung um 15 bis 6o Minuten.
Eine verlängerte Wirkungsdauer trotz Decurarisierung von 15o bis 19o Minuten beobachteten wir bei 6 Patienten.
Bei einem Patienten, der 6 mg erhalten hatte, war eine Decurarisierung 34 bzw. 49 min nach Injektion erfolglos. Der Muskeltonus kehrte erst 12o min danach spontan zurück. 134 min später konnte der Patient mit ausreichender Spontanatmung extubiert werden. Störungen im Wasser-, Elektrolyt- sowie Säure-Basen-Haushalt, neuromuskuläre Erkrankungen oder eine renale Insuffizienz lagen bei diesem Patienten nicht vor.
Bei einem weiteren, ähnlichen Fall, bei dem nur 2o µg/kg KG PCB verabreicht wurde, konnte die verlängerte Wirkung von 2oo min nicht dem Pancuroniumbromid zur Last gelegt werden, da sich post operationem eine Reduktion der Cholinesterase auf 5o % der Norm fand, was eine verlängerte Succinylcholinzeit bedingte.
Verlängerte Wirkungszeiten bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachteten wir nicht.

Bronchospasmen, vermehrte Speichelsekretion, allergische Reaktionen und postoperative Störungen der

Darmmotilität konnten wir ebenfalls bei keinem unserer Patienten nachweisen.
Im Gegensatz zu vielen Autoren registrierten wir jedoch bei einem erheblichen Teil unserer Patienten Veränderungen am kardiovaskulären System, die wir auf Pancuroniumbromid zurückführen müssen.

7.) Veränderungen des Blutdruckes:

Bei 159 Patienten, bei denen eine exakte RR-Kontrolle durchgeführt wurde, konnten in 57 Fällen die Blutdruckveränderungen nicht ausschließlich der Wirkung von Pancuroniumbromid zugeschrieben werden. Bei den restlichen 1o2 Patienten sahen unsere Beobachtungen folgendermaßen aus:

keine RR-Veränderungen	28,5 %
RR-Anstieg	71,5 %
RR-Abfall	o %

Das Ausmaß der systolischen Blutdruckanstiege gibt die Abb. 14 wieder. Das Maximum liegt demnach zwischen 1o und 2o mmHg bei etwa der Hälfte der beobachteten Patienten. In einzelnen Fällen kam es jedoch zu einem Anstieg bis zu 5o - 6o mmHg.
Bei den Repetitionsdosen war ein Blutdruckanstieg wesentlich seltener und geringeren Ausmaßes zu beobachten.
Im Mittel zeigt der systolische Blutdruck bei 91 Patienten eine Zunahme von 1o5 mmHg vor PCB-Gabe bis auf 129 mmHg nach 15 min. Ähnlich, jedoch weniger ausgeprägt, steigt der diastolische Blutdruck an. Die Blutdruckamplitude vergrößert sich von 42 mmHg vor PCB auf 53 mmHg nach 15 min (Abb. 16).

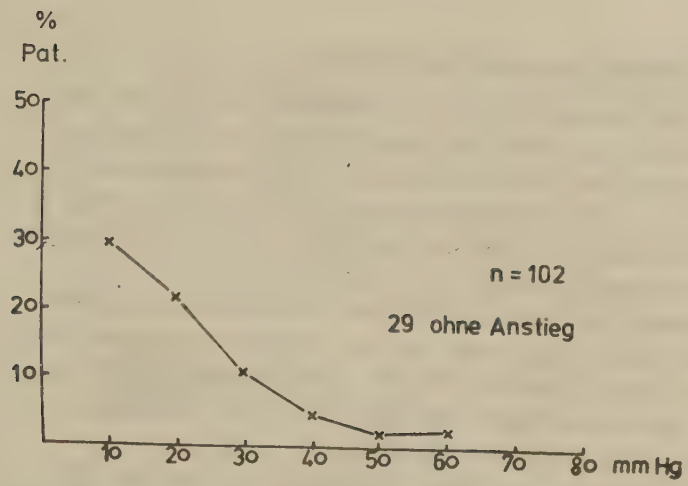

Abb. 14: Maximaler Blutdruckanstieg nach Pancuroniumbromid

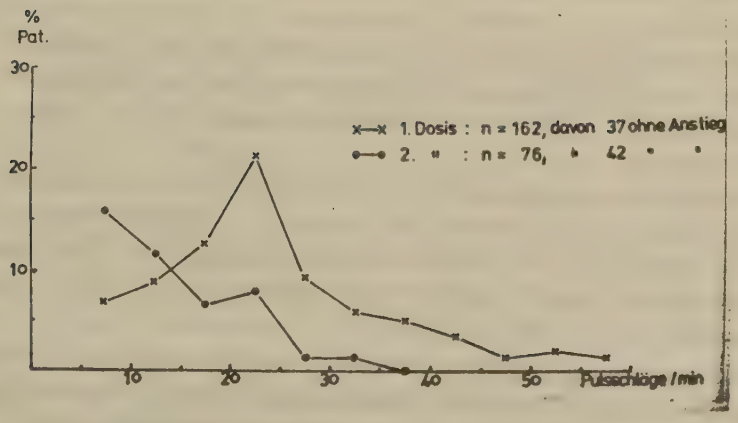

Abb. 15: Maximaler Pulsanstieg nach Pancuroniumbromid

8.) Veränderungen der Herzfrequenz:

Unter der Initialdosis ergab sich bei 77,2 % von 162 Patienten, bei denen wir durch Zählen des Pulses in Minutenabstand die Veränderungen der Herzfrequenz ermittelten, ein Anstieg derselben. 28,8 % (37) zeigten keine Pulsveränderung. Pulsabfälle sahen wir unter Pancuroniumbromid nicht.
Das Ausmaß der Anstiege ist der Abb. 15 zu entnehmen. Das Maximum bewegt sich bei der Initialdosis zwischen 2o und 25 Schlägen pro Minute bei insgesamt 21 %, bei der Repetitionsdosis zwischen 5 und 15 Schlägen pro Minute bei 27,6 % der Fälle.
Bei weiteren 91 Patienten erhielten wir die Herzfrequenzänderungen innerhalb der ersten 12 Minuten nach PCB-Gabe durch kontinuierliche EKG-Registrierung fest. Abb. 16 zeigt das mittlere Verhalten des Pulses sowie des Blutdruckes. Bereits innerhalb der ersten Minute erfolgt ein kurzer schneller Anstieg des Pulses. Nachdem etwa bis zur 4. Minute das Maximum erreicht ist, wird dieses ungefähr bis zu 8. bis 1o. Minute gehalten. Danach kommt es zu einem allmählichen Abfall. Das ursprüngliche Pulsniveau wird erst gegen Ende der Relaxierungszeit von ca. 45 min wieder erreicht, wie uns Beispiele aus unseren Anästhesieprotokollen demonstrieren (Abb. 25 und 26).
In Übereinstimmung mit der Patientengruppe, bei der wir durch Zählen des Pulses die Frequenzänderungen festhielten, haben wir mit der EKG-Registrierung einen mittleren Pulsanstieg von 79 auf 97 nach PCB in der 4. Minute festgestellt (Abb. 16).
Darüber hinaus zeigte sich aber, daß der mittlere Pulsanstieg in den einzelnen Altersklassen sehr verschieden war. Das Ergebnis ist in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Alter	n	ø Ds. µg/kg KG	mittlere Pulsänderg.	P.-Anstieg pro min
insgesamt	91	95,2	79 - 97	18
≤ 14	28	1o2,3	99 - 125	26
15 - 44	38	81,3	7o - 89	19
≥ 45	25	84,2	68 - 78	1o

Tab. 6: Mittlerer maximaler Pulsanstieg in den verschiedenen Altersgruppen

Zur Untersuchung der Dosisabhängigkeit machten wir eine Unterteilung der Initialdosisgruppe in 5o - 1oo und 1oo - 15o µg/kg KG PCB und der Repetitionsdosisgruppe in 22 - 39 bzw. 4o - 85 µg/kg KG. Aus Tabelle 7 gehen die entsprechenden Werte hervor:

Initial-dosis	ø µg/kg KG	n	mittlere Pulsänderg.	P.-Anstieg pro min
5o - 1oo	75,9	66	74 - 99	15
1oo - 15o	113,9	22	88 - 115	27
Rep.dosis				
22 - 39	31,6	17	91 - 97	6
4o - 85	61,5	11	1o2 - 127	25

Tab. 7: Mittlerer maximaler Pulsanstieg in verschiedenen Dosisgruppen

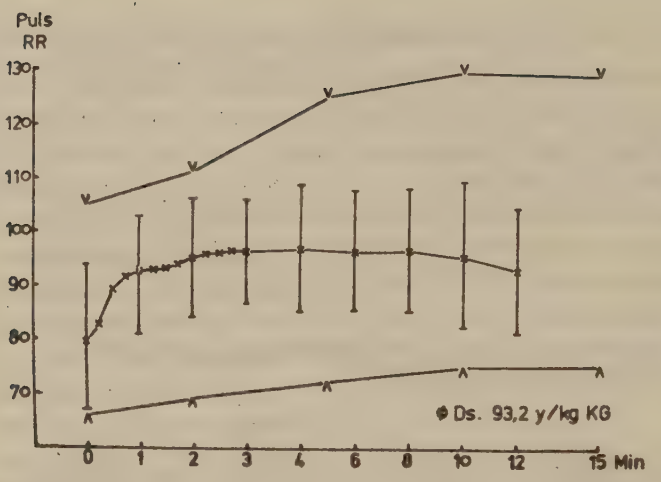

Abb. 16: Verhalten der Mittelwerte von Puls und Blutdruck bei 91 Patienten nach Pancuroniumbromid

Den zeitlichen Verlauf der mittleren Frequenzänderungen in den verschiedenen Dosisgruppen veranschaulicht die Abb. 17 und 18. Das Maximum bei den Initialdosen wird wiederum bis zur 4. Minute erreicht, gefolgt von einem allmählichen Abfall ab der 8. bis 1o. Minute. Auffällig ist, daß bei den Repetitionsdosen der geringere Pulsanstieg bereits nach der 3. bis 4. Minute wieder zurückgeht.

Da in den verschiedenen Gruppen die Ausgangswerte jeweils unterschiedlich waren, haben wir in Abb. 19 und 2o den prozentualen Anstieg der Herzfrequenz dargestellt.

Es erscheint also eine gewisse Alters- und Dosisabhängigkeit des Herzfrequenzanstieges vorzuliegen.

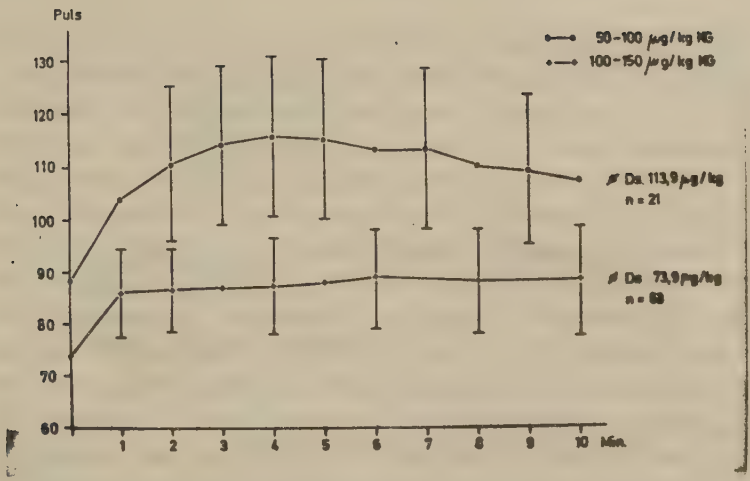

Abb. 17: Herzfrequenz nach Initialdosis Pancuroniumbromid

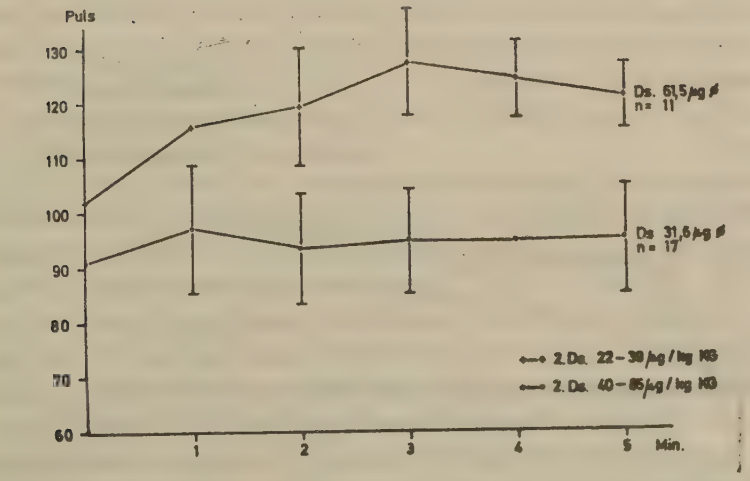

Abb. 18: Herzfrequenz nach Repetitionsdosis Pancuroniumbromid

Abb. 19: Prozentualer Anstieg der Herzfrequenz nach Pancuroniumbromid in drei Altersgruppen.

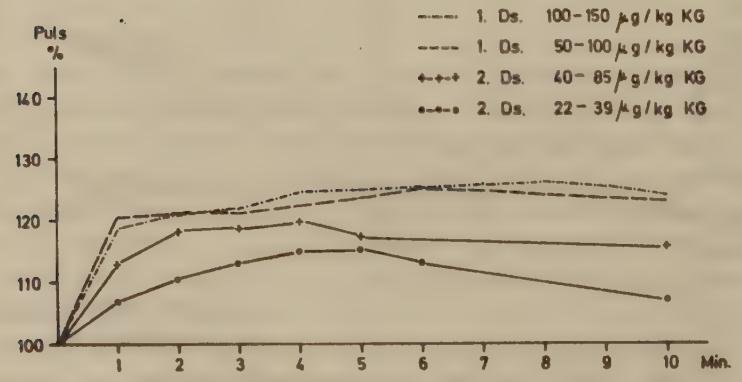

Abb. 2o: Prozentualer Anstieg der Herzfrequenz nach Pancuroniumbromid in vier Dosisgruppen

In der Tat sahen wir die größten Pulsanstiege bei Kindern. Patienten von über 5o Jahren reagierten mit einem verzögerten und nur sehr geringen Pulsanstieg.
Wenn wir in Rechnung stellen, daß die beiden Erwachsenengruppen mit einem Durchschnittsalter von 32,5 und 59,7 Jahren die gleiche Dosis von PCB erhielten (81,3 bzw. 84,2 µg/kg KG) ist eine erhöhte Empfindlichkeit der vagalen Stimulation durch Pancuroniumbromid bei jüngeren Erwachsenen gegenüber den älteren durchaus möglich. In der Gruppe der Kinder mit einem Durchschnittsalter von 7,6 Jahren muß bei Betrachtung der relativ höheren Pulsanstiege jedoch auch die durchschnittlich höhere Dosierung von 1o2,3 µg/kg KG berücksichtigt werden. Sämtliche bisher beschriebene Frequenzveränderungen waren statistisch signifikant.

a.) Korrelationen:

Um einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Pulsanstiege und der Menge der verabreichten PCB-Dosis einerseits und dem Alter der Patienten andererseits statistisch zu sichern, haben wir bei den 91 Patienten mit kontinuierlicher EKG-Registrierung der Herzfrequenz nach PCB-Gabe die Korrelationen berechnet:
1. zwischen Dosis und maximalen Pulsanstieg in drei Altersklassen; 2. zwischen Alter und maximalem Pulsanstieg in drei Dosisgruppen. Die errechneten statistischen Werte sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.
Aus diesen Ergebnissen resultiert, daß in den beiden Altersgruppen von unter 14jährigen und der 15 - 44 Jahre alten Patienten eine statistisch signifikante Korrelation besteht zwischen der verabreichten Dosis PCB und dem maximalen absoluten Pulsanstieg (Abb. 21). Dagegen war in der Gruppe der über 45jährigen eine Signifikanz derselben nicht nachweisbar.

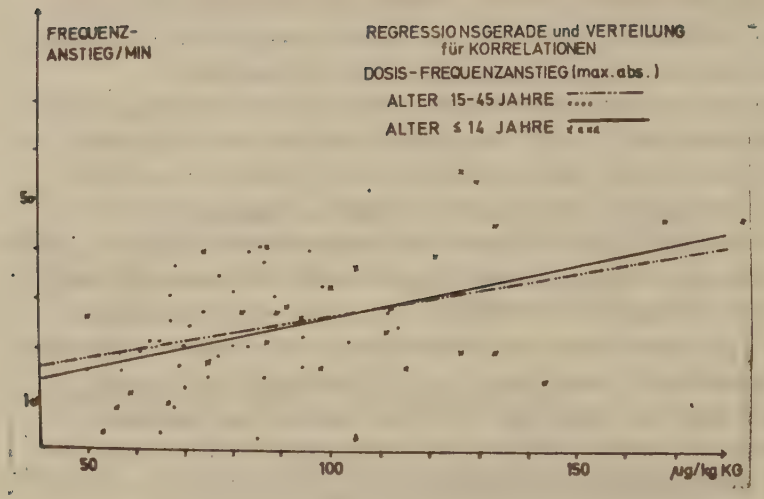

Abb. 21: Regressionsgrade und Verteilung der Korrelationen zwischen Alter und maximalem absoluten Pulsanstieg in der Altersgruppe der bis 14 Jahre alten und der 15 - 45jährigen Patienten

In den Dosisgruppen von 75 - 1oo und 1oo - 15o µg/kg KG bestand ebenfalls eine statistisch signifikante Abhängigkeit der maximalen Pulsanstiege vom Lebensalter der Patienten, d.h. mit zunehmendem Alter ist bei gleicher Dosierung ein geringerer Pulsanstieg zu erwarten. Allerdings war bei der niedrigen Dosierung von 5o - 74 µg/kg KG PCB eine solche Beziehung statistisch nicht zu sichern. Die Werte in den statistisch nicht signifikanten Gruppen deuten jedoch die Möglichkeit an, daß bei einer größeren Zahl statistisch signifikante Korrelationen zustande kommen könnten.

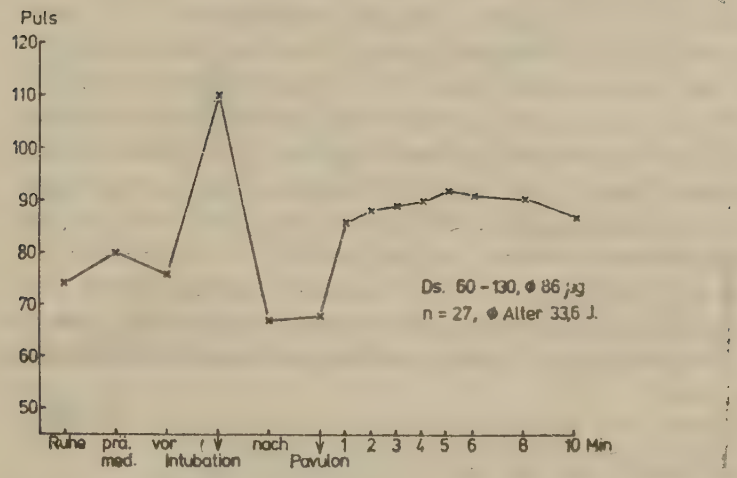

Abb. 22: Verhalten der mittleren Pulsfrequenz in Ruhe, nach Prämedikation, unter Narkoseeinleitung und nach Pancuroniumbromid bei 265 Patienten in NLA

b.) Vagolytische Wirkung:

Weiterhin beschäftigten wir uns mit der Frage, in wieweit die Frequenzanstiege unter Pancuroniumbromid auch absolute Veränderungen des Ruhepulses der Patienten sind oder nur auf einer Antagonisierung der durch Fentanyl bedingten Pulsabfälle beruhen.
27 Patienten, die wir daraufhin untersuchten und im Mittel 86 µg/kg KG PCB als Initialdosis erhielten, zeigten einen Ruhepuls von durchschnittlich 74/min. Zum Zeitpunkt der Verabreichung der Prämedikation betrug die Herzfrequenz 80/min. 45 Minuten nach Prämedikation kam

es zu einem Absinken auf 76/min, gefolgt von einem starken Anstieg von 110/min unter der Intubation.
Nach erfolgter Intubation sahen wir einen starken Abfall der Herzfrequenz unter das Niveau des Ruhepulses von 67/min, wohl bedingt durch die Wirkung von Fentanyl. Das Pulsniveau blieb bis zum Zeitpunkt der PCB-Injektion bestehen. Eine Minute nach PCB-Applikation war ein mittlerer Pulsanstieg um 17 Schläge pro min von 68,5 auf 86 zu registrieren. Damit ist die Wirkung des Fentanyls nicht nur aufgehoben worden, sondern überdies hatte eine statistisch signifikante Herzfrequenzzunahme über das Niveau des Ruhepulses durch Pancuroniumbromid stattgefunden (Abb. 22).

Korrelationen

	Dosis PCB in mg/kgKG - max. abs. Pulsanstieg in der Altersgruppe			Alter - max. abs. Pulsanstieg in der Dosisgruppe		
	14 Jahre	15 - 44 Jahre	45 Jahre	50 - 74 y kgKG	75 -100 y kgKG	100-150 y kgKG
n =	26	36	25	34	32	22
$\bar{x}$ =	102,2857	81,5526	76,2	36,9705	32,7812	22,6818
s_x =	33,7532	26,7956	18,38	20,1269	17,3657	20,9104
$\bar{y}$ =	26,7142	23,2894	11,84	17,0882	22,8437	24,6363
$s_{\bar{y}}$ =	14,2946	11,0562	7,12	10,7512	10,7125	15,7099
r =	0,4919	0,4119	0,2530	+0,2086	+0,5217	0,4310
A =	5,4081	9,3647	3,6793	21,2057	30,3926	31,9606
B =	0,2063	0,1705	0,1018	-0,1114	-0,3218	-0,3238
t =	2,8850	2,7170	1,3091	1,2085	3,3649	2,1388

Tab. 8: Korrelationen zur Alters- und Dosisabhängigkeit des Pulsanstieges unter Pancuroniumbromid

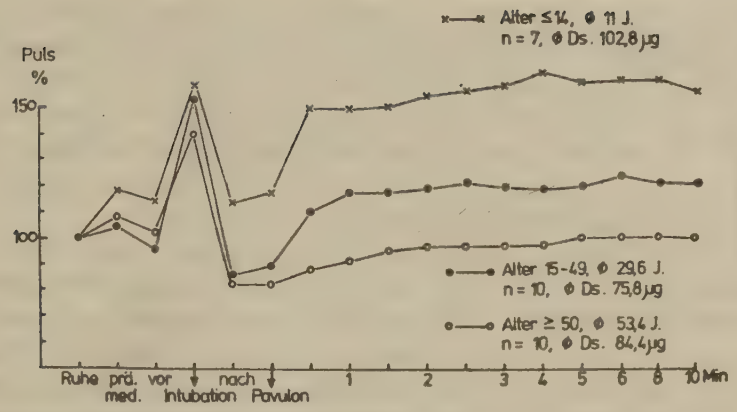

Abb. 23: Veränderungen der Herzfrequenz nach Prämedikation, unter der Narkoseeinleitung und nach Pancuroniumbromid in Prozenten des Ruhepulses in drei Altersgruppen

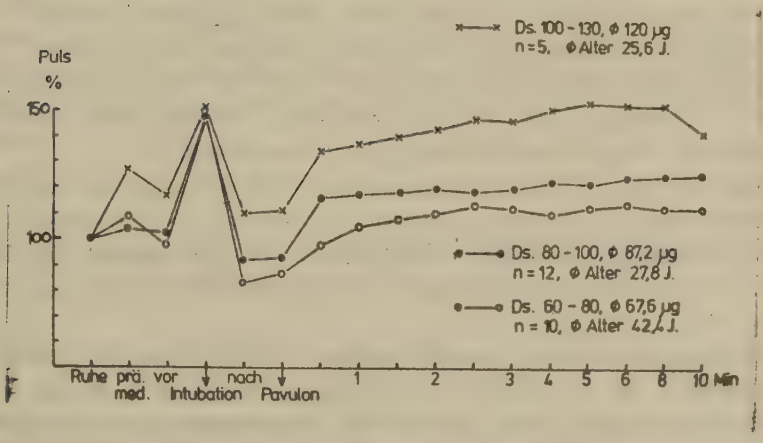

Abb. 24: Veränderungen der Herzfrequenz nach Prämedikation, unter der Narkoseeinleitung und nach Pancuroniumbromid in Prozenten des Ruhepulses in drei Dosisgruppen

Nach Unterteilung dieser 27 Patienten in jeweils drei Altersgruppen (durchschnittlich 11; 29,6 und 53,4 Jahre) und drei Dosisgruppen (durchschnittlich 67,6; 87,25 und 12o,o µg/kg KG) erhielten wir unterschiedliche Ergebnisse. (Abb. 23 und 24). Die Pulsveränderungen haben wir ausschließlich in Prozenten des Ruhepulses ausgedrückt, da verschiedene absolute Ausgangswerte vorlagen.
Einheitlich war der signifikante Pulsanstieg unter der Intubation (146,4 - 158,3 %). Der durch Fentanyl bedingte Pulsabfall lag nur in den Gruppen des mittleren und höheren Alters sowie in der niedrigsten Dosisgruppe, die ihrerseits fast ausschließlich Patienten des höheren Alters umfaßte, signifikant unter dem Niveau des Ruhepulses (82,2 - 86,o %), während er sich in der Gruppe der Kinder und den beiden höchsten Dosisgruppen (mit einem Durchschnittsalter von 25,6 bzw. 27,8 Jahren) im Niveau des Ruhepulses einpendelte (91,6 %; 1o9,4 %; 113,6 %).
Der durch anschließende PCB-Injektion bedingte Anstieg des Pulses war am ausgeprägtesten in der Gruppe der Kinder (nach 3o sek 149,3 %; nach 4 min 163,7 %) sowie in der Gruppe der höheren Dosierung (nach 3o sek 115,3 % bzw. 133,4 %; nach 4 min 122,1 % bzw. 15o,8 %). Auch bei den 15 - 45jährigen lag der Puls ab der 2. Minute nach PCB-Gabe mit 119,3 % signifikant über dem Ruhepuls.
Demgegenüber stieg der Puls bei den älteren Leuten (durchschnittlich 53,4 Jahre) lediglich von 82,2 % auf 1oo,4 % des Ruhepulses 5 Minuten nach PCB-Injektion wieder an, in der niedrigsten Dosisgruppe (durchschnittlich 67,6 µg/kg KG) von 83,1 % auf 111,8 %).
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß einerseits ältere Patienten unter Fentanyl-Injektion mit stärkeren Pulsabfällen reagieren als jugendliche. Demzufolge sahen wir bei ihnen mitunter ausgesprochene Bradykardien bis zu 44 Schlägen pro Minute. Andererseits kam es nach anschließender

PCB-Gabe wieder zu einem durchaus wünschenswerten Pulsanstieg bis auf das Niveau des Ruhepulses, aufgrund dessen wir eine antagonistische Wirkung des Pancuroniumbromids gegenüber der parasympathikomimetischen Wirkung des Fentanyls annehmen dürfen.
In Fällen, in denen es darüberhinaus zu einem statistisch signifikanten Pulsanstieg über das Niveau des Ruhepulses kam, können wir einmal das jugendliche Alter dieser Patienten, zum andern eine höhere PCB - Dosierung verantwortlich machen.
Abschließend möchten wir noch einige typischen Kurven des Kreislaufverhaltens nach Relaxation mit PCB zeigen (Abb. 25 und 26). Aus ihnen ist klar ersichtlich, daß es zu Pulsfrequenzerhöhungen und Blutdruckanstiegen kommen kann, die in Abhängigkeit von ihrem Ausmaß unerwünscht sein können, aber auch in der Lage sind, die durch die Neuroleptanalgesie verursachten Blutdruckabfälle und Pulsverlangsamungen aufzufangen und somit die Narkoseführung erleichtern.
Hierbei soll nicht unerwähnt bleiben, daß bei Durchsicht unserer Elektrokardiogramme keine anderen als frequenzbedingte Veränderungen des Erregungsablaufes zu erkennen waren.

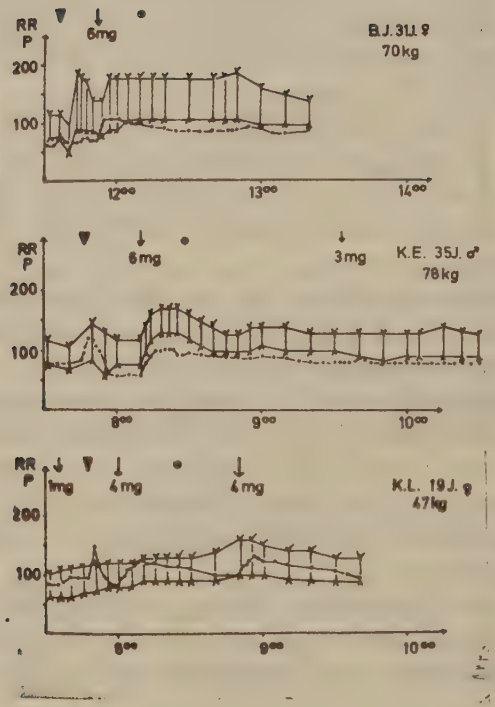

Abb. 25: Originalprotokolle über das Kreislaufverhalten nach Pancuroniumbromid-Applikation

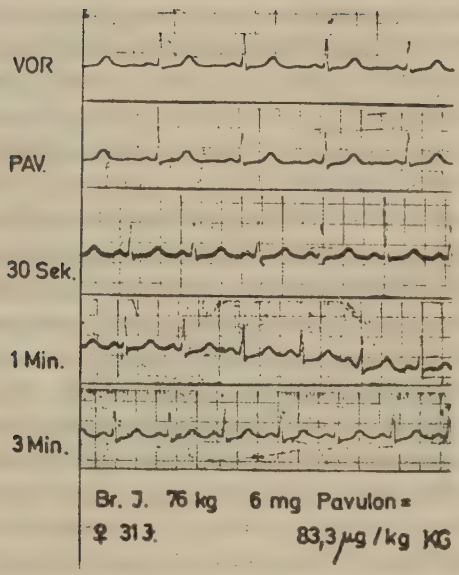

Abb. 26: Original-EKG-Registrierung vor und nach Pancuroniumbromid
Registriergeschwindigkeit 25 mm/sek

DISKUSSION

Die Mehrzahl unserer Patienten erhielt eine Pancuroniumbromid-Anfangsdosis von 5o - 1oo µg/kg KG, durchschnittlich von 86 µg/kg KG. Damit lagen wir höher als STOVNER und LUND (68 µg/kg) sowie CRUL, DICK und DROH, die im Bereich von 5o µg/kg dosierten. LOH, NORMAN, VAN DE WALLE und KAMESAROFF gaben ebenso wie wir Initialdosen von 1oo µg/kg und darüber. SELLICK verabreichte zur Intubation sogar 15o µg/kg KG PCB.
In Übereinstimmung mit BONTA haben wir gefunden, daß Pancuroniumbromid verschiedene Muskelgruppen unterschiedlich stark relaxiert. Auch tierexperimentell ließ sich zeigen, daß der Muskulus rectus abdominis und das Diaphragma im Verhältnis zu anderen Muskelgruppen nur schwach relaxiert werden; bei erforderlicher Relaxation dieser Muskelgruppen - wie das teilweise bei unseren Patienten infolge der extremen Lagerungsbedingungen nötig war - kann daher auch eine höhere Dosierung als bei den o.g. Autoren angebracht sein.
Den im Vergleich zu d-Tubocurarin relativ schnellen Wirkungseintritt von Pancuroniumbromid, wie ihn BAIRD, SELLICK, KNIGHT und MC DOWALL innerhalb von 9o sek beobachteten, konnten wir vor allem bei hoher Dosierung bestätigen. Im üblichen Dosierungsbereich von 86 µg/kg KG war die volle Relaxation meist zwischen der 2. und 4. Minute erreicht, wie uns auch die Messungen der forcierten Vitalkapazität und der Greifkraft zeigten.
Eine Intubation mit Pancuroniumbromid ist demnach in den meisten Fällen durchaus möglich, bleibt aber durch die Anwendung von Succinylbischolin mit einer Latenzzeit von ca. 3o sek jederzeit übertroffen.
Im Allgemeinen sahen wir etwas längere Wirkungszeiten als die von anderen Autoren beschriebenen. Sie streuten zwischen

45 und 115 Minuten bei der Initialdosis, zwischen 35 und 75 Minuten bei den Repetitionsdosen. Dies ist mit unserer relativ höheren Dosierung zu erklären. KNIGHT (31) lag bei einer Dosierung von 6 mg (bzw. 8o µg/kg KG) mit einer Wirkungsdauer von durchschnittlich 72 Minuten ebenfalls höher als DICK und DROH (17,18), die mit 5o µg/kg eine Relaxationszeit von 3o - 7o Minuten erzielten.

An Nebenwirkungen konnten wir im Wesentlichen nur eine deutliche Beeinflußung des kardiovaskulären Systems durch Pancuroniumbromid nachweisen. BONTA (9,1o) hatte erstmals aufgrund seiner Tierversuche eine selektive direkte vagolytische Wirkung am Herzen durch PCB postuliert. Puls- und Blutdruckveränderungen im Sinne dieser vagolytischen Wirkung wurden bisher in der klinischen Anwendung nur von MC DOWALL, VAN DE WALLE, CLARKE, KAMESAROFF und LOH beschrieben, während andere Autoren (DICK, DROH, BAIRD und SELLICK) diese nicht beobachteten oder sie für unbedeutend hielten. Es ist aber auffällig, daß bei den letztgenannten Autoren die PCB-Dosierung meist in einem niedrigeren Bereich lag als bei den ersteren.

Daß Pancuroniumbromid im Gegensatz zu d-Tubocurarin dem durch Halothan bedingten Blutdruckabfall deutlich entgegenwirken kann, war bereits von allen Autoren als ein wesentlicher Vorteil erkannt worden. In unseren Untersuchungen registrierten wir bei 91 Patienten einen durchschnittlichen Blutdruckanstieg von 24 mmHg 15 Minuten nach PCB-Injektion. Der Anstieg war in den Fällen am ausgeprägtesten, in denen es zuvor - unter Halothannarkose und Fentanyl - zu einem Blutdruckabfall gekommen war.

Bezüglich der Herzfrequenz konnten wir mittels kontinuierlicher EKG-Schreibung bei einem größeren Patientengut genauere Aussagen machen als bei den bisher beschriebenen Untersuchungen. Bei 91 Patienten kam es zu einem

mittleren maximalen Pulsanstieg von 79 vor PCB-Gabe auf 97 nach 4 Minuten, gefolgt von einem allmählichen Abfall ab der 8. bis 1o. Minute nach Injektion. Gegen Ende der Relaxierungszeit war das ursprüngliche Pulsniveau wiedererreicht.

Darüber hinaus haben unsere Ergebnisse gezeigt, daß erstens eine statistisch signifikante Korrelation besteht zwischen maximalem Pulsanstieg und dem Lebensalter der Patienten bei einer Dosierung von 75 - 15o µg/kg KG PCB, nicht nachweisbar jedoch bei einer niedrigeren Dosierung. Zweitens ergab sich eine signifikante Korrelation des Pulsanstieges zur Höhe der Dosierung in der Altersgruppe der unter 14jährigen und der 15 - 44 Jahre alten Patienten, nicht aber bei den über 45jährigen.

Unsere Untersuchungen bezüglich einer Aufhebung des Fentanyleffektes durch Pancuroniumbromid trägt zur weiteren Erklärung dieses unterschiedlichen Pulsverhaltens in den einzelnen Altersgruppen bei. Wir sahen, daß es bei älteren Menschen zu einem signifikant stärkeren Pulsabfall unter Fentanyl kommt als bei jüngeren. Die anschließende PCB-Injektion hebt bei ersteren den Puls wieder auf das Niveau des Ruhepulses, während bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen es zu einem signifikanten Anstieg über das Niveau des Ruhepulses kommt.

Es ist von klinischem Interesse, daß jugendliche Patienten unter Pancuroniumbromid - vor allem bei höherer Dosierung - häufig mit ausgesprochenen Tachykardien reagieren, während bei älteren Menschen die vagolytische Wirkung von PCB vorwiegend nur in einer Antagonisierung des durch Fentanyl bedingten Pulsabfalles in Erscheinung tritt. Dadurch ist gerade in dieser höheren Altersgruppe im Allgemeinen nicht eine Mehrbelastung oder Verschlechterung der kardialen Leistung zu befürchten, was unsere klinische Beobachtung voll bestätigt, zumal auch keine weiteren EKG-Veränderungen nachweisbar waren.

ZUSAMMENFASSUNG

Seit einiger Zeit steht das Muskelrelaxans Pancuroniumbromid bei uns in klinischer Anwendung. Wir berichteten über unsere Erfahrungen der Dosierung, Wirkung und Nebenwirkungen dieses neuen Präparates anhand von 265 urologischen Patienten unter besonderer Berücksichtigung seiner kardiovaskulären Wirkung.
Im Intracutantest zeigte PCB eine nur minimale Histaminliberation.
Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung der Greifkraft und der Vitalkapazität zeigten, daß die Skelettmuskulatur wesentlich stärker relaxiert wird als die Atemmuskulatur.
Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine Initialdosis von 5o - 1oo µg/kg KG; die Repetitionsdosen lagen im Bereich von 2o - 4o µg/kg KG PCB. Die Wirkungsdauer streute zwischen 45 und 115 Minuten bei der Initialdosis, zwischen 35 und 75 Minuten bei den Repetitionsdosen.
Der Blutdruck zeigte unter PCB eine auffallende Stabilität und darüber hinaus einen leichten Anstieg von durchschnittlich 24 mmHg bei 91 untersuchten Patienten.
Mittels EKG-Registrierung konnten wir einen mittleren maximalen Pulsanstieg von 79 vor PCB-Gabe auf 97 nach 4 Minuten nachweisen.
Die statistischen Berechnungen ergaben eine signifikante Korrelation zwischen Anstieg der Herzfrequenz und der Höhe der Dosierung einerseits und dem Lebensalter der Patienten andererseits. Diese Korrelation war lediglich in der Gruppe der über 45 Jahre alten Patienten sowie bei einer Dosierung von weniger als 74 µg/kg KG nicht signifikant.
Wir kamen zu dem Ergebnis, daß die vagolytische Wirkung von Pancuroniumbromid vornehmlich bei älteren Patien-

ten in einer durchaus wünschenswerten Antagonisierung der durch Fentanyl verursachten Pulsabfälle in Erscheinung tritt, während bei den Kindern und jugendlichen Erwachsenen eine signifikante Herzfrequenzzunahme über das Niveau des Ruhepulses stattfindet.
Die Verwendung von Pancuroniumbromid ist durchaus zu befürworten, vor allem bei mittellangen und langdauernden Operationen und sogar besonders günstig bei sogenannten Risikopatienten des höheren Alters.

LITERATUR

1. AHNEFELD,F.W., R.FREY und M.HALMAGYI:
Experimentelle und klinische Untersuchungen über Alloferin, ein Relaxans vom depolarisationshemmenden Typ.
Anaesthesist 15, 2o1-2o8 (1966)

2. ALAUDIN,B.M., J.J.LEWIS, M.MARTIN-SMITH, M.I.SARGUE:
Non depolarising neuromuscular blockade by 3a-16a, -5a-androstanes.
J.Pharm. Pharmac. 17, 55 (1965)

3. ALDER,A.:
Praktische Erfahrungen mit Diallyl-nor-Toxiferin.
Anaesthesist 12, 172-174 (1963)

4. BAIRD,W.L.M., A.M.REID:
The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide.
Brit. J. Anaesth. 39, 775 (1967)

5. BAIRD,W.L.M.:
Clinical experiences with pancuronium bromide.
Pro. Roy. Coc. Med. 63, 16 (197o)

6. BERNARD,C.:
Action of curare et de la nikotine sur le systeme nerveux et sur le systeme musculaire.
Compt. rend. Soc. biol. 2, 195 (1851)

7. BITTSCHEID,H.:
Die Bedeutung des Gallamin (Flaxedil) in der Reihe der heute zur Muxkelrelaxation verwandten Stoffe.
Habitilationsschrift Bonn 1967

8. BONTA,J.L., W.R.BUCKETT, J.J.LEWIS, B.B.VERGAFTIG:
2ß, 16ß-Dipiperidino-5a-androstane-3a, 17ß diol acetate dimethobromide.
Pro. of 2nd Intern. Congr. on hormonal steroids.
Excerpta Medica, Amsterdam 1966

9. BONTA,J.L.:
Tentative experiments on cardiovascular effects of NA 97, a neuromuscular blocking steroid.
Research Bureau 1966

1o. BONTA,J.L., E.M.GOORISSEN, F.H.DERKX:
Pharmacological interaction between pancuronium bromide and anaesthetics.
Europ. J. Pharmacol. 4, 83-9o (1968)

11. BRODIE,B.:
Experiments and observations on the different modes in witch death is produced by certain vegetable poisons.
Philos. Tr. Roy. Soc. 1, 178-2o8 (1811)

12. BUCKETT,W.R., I.L.BONTA:
Pharmacological studies with NA 97 (2ß, 16ß-Dipiperidino-5a-androstane-3a, 17ß diol diacetate dimethe bromide).
Fed. Pro. 25, 718 (1966)

13. BUCKETT,W.R., C.E.B.MARJORIBANKS, F.A.MARWICK and M.B.MORTON:
The pharmacology of pancuronium bromide (NA 97) a new potent neuromuscular blocking agent.
Br. J. Pharmac. Chemother. 32, 671-682 (1968)

14. BUCKETT,W.R., C.L.HEWETT and D.S.SAVAGE:
Potent steroidal neuromuscular blocking agents.
Chim. Ther. 2, 186 (1967)

15. CRUL,J.F.:
Studies on new steroid relaxants.
Vortrag IV Weltkongreß für Anaesthesie.
Excerpta Medica, London (1968)

16. DICK,W. et R.DROH:
Etude clinique d'un nouveau relaxant musculaire: Le Pancuronium.
Cah. Anesth. 17, 877 (1969)

17. DICK,W., R.DROH, R.FREY et al:
Experimentelle und klinische Untersuchungen mit dem Muskelrelaxans Pancuroniumbromid.
Vortrag XI Anaesthesiekongreß, Saarbrücken 1969

18. DICK,W., R.DROH:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen steroidartigen Muskelrelaxans.
Der Anaesthesist 19, Heft 5 (197o)

19. FOLDES,F.F.:
Muscel relaxants in Anesthesiology.
Springfield, Illinois, U.S.A. 1965

2o. GRIFFITH,H.R. and E.G.JOHNSTONE:
Use of curare in general anesthesia.
Anesthesiology 3, 418-428 (1942)

21. HAUSCHILD,F.:
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
Leupzig 196o

22. HEWETT,C.L. and D.S.SAVAGE:
zit. nach BAIRD (4)

23. HORNESTRA,H.W.
Study of effects on blood clotting and various biochemical parameters after a single intravenous administration of NA 97 to cats.
Research Bureau, 1966

24. HUNTER,A.R.:
Diallyl-nor-Toxiferin (Alloferin).
Brit. J. Anaesth. 36, 466-47o (1964)

25. KAMESAROFF,D.:
Further clinical studies on pancuronium bromide.
Med. J. Aust. 2, 494-497 (197o)

26. KARLSON
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
1968

27. KEIDEL,W.D.:
Lehrbuch der Physiologie.
1968

28. KELMAN,G.R. and B.R.KENNEDY:
Cardiovascular effects of pancuronium on anaesthetised man.
Abstracta 3, o2 (197o) Aberdeen, Scotland

29. KING,H.:
Curarealkaloids I. Tubocurarine.
J.Chem. Soc. 57, 1381-1389 (1935)
zit. nach FOLDES

3o. KISSING,P.:
Die Frage der Muskelrelaxation in der Anaesthesie und die klinische Verwendbarkeit des Muskelrelaxans C-Toxiferin I.
Habitilationsschrift Basel 1961

31. KNIGHT,P.F.:
Preliminary report on clinical experience with pancuronium bromide (NA 97).
St. Mary's Hospital, London W.2., 1967

32. KÖLLIKER,K.:
The effects of pancuronium bromide on heart rate, blood pressure and muscle function.
Abstracta 3, o3 (197o) Copenhagen, Denmark

33. KUSCHINSKY und H.LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Stuttgart 1967

34. LEWIS,J.J., M.MARTIN-SMITH, T.C.MUIR and H.H.ROSS:
Steroidal monoquaternary ammonium salts with nun depolarizing neuromuxcular blocking activity.
J.Pharm. Pharmac. 19, 5o2-5o8 (1967)

35. LOH,L.:
The cardiovascular effects of pancuronium bromide.
Anaesthesia 25, 356 (197o)

36. LOSKANT,H.:
Das Risiko der gynäkologischen Alterschirurgie.
Saarländisches Ärzteblatt 8, 39o-398 (1968)

37. LÜBKE,B., G.WILHELM und K.BIHLER:
Bestimmung von Pancuroniumbromid im Harn.
Der Anaesthesist 2o, 221-223 (1971)

38. MARBURY,B.E., J.F.ARTUSIO, W.E.WESCOE, W.I.RIKER:
Effect of synthetic curare-like compound trioiodosalt of tris (triethyl-aminoethoxy) 1,2,3 benzene (Flaxedil) on anesthesized surgical patients.
J.Pharmacol. and exper. Therap. 1o3, 28o-287 (1951)

39. MC DOWELL,S.A., R.S.J.CLARKE:
Clinical comparison of pancuronium and d-tubocararin.
Anaesthesia 94, 581 (1969)

4o. MEYER-BURGDORFF,Chr., W.R.GERBIG:
Erfahrungen mit dem neuen Muskelrelaxans Pavulon.
Vortrag Anaesthesiekongreß Saarbrücken 1969

41. MORGENSTERN,C. und G.SPLITH:
Untersuchungen über die Ursachen der Gallamintachycardie und ihre antagonistische Beeinflußung durch Beta-Adrenolytika.
Anaesthesist 14, 299-3o1 (1956)

42. MUSHIN,W.W., W.W.MAPLESON:
Relaxant action in man of dipyrandium chloride.
Brit. J. Anaesth. 36, 761 (1964)

43. NORMAN,J., R.L.KATZ and R.F.SEED:
zit. nach BAIRD (5)

44. PEARCE,C.:
Clinical trials with pancuronium bromide.
Research Bureau, Amsterdam 1968

45. SCHOEWE,E.:
Herz- und Kreislaufwirkungen der gebräuchlichsten Muskelrelaxantien.
Habitilationsschrift Mainz 1969

46. SELLICK,B.A.:
Pancuronium bromide - clinical experience of a new muscle relaxant.
Vortrag 4. World Congr. of Anaesth.,London1968, Excerpta Med.: Int. Congr. Ber. No. 168

47. SMITH,G., D.W.PROCTOR and A.A.SPENCE:
A comparison of the cardiovascular effects of pancuronium and curare in Dogs.
Abstracta 3, o1 Glasgow, Scotland 197o

48. STOVNER,J. and I.LUND:
Dose-response-curves for tubocurarine, alloferine and pancuronium.
Vortrag Symp. int. sur l-anesthesie vigile et sub-vigile Ostende 1969

49. THESLEFF, .:
The effect of anaesthetic agents on skeletal muscle menbrane.
Acta Physiol. Scand. 37, 335-349 (1956)

5o. THOMAS,E.T.:
The effect of gallamintriethiodide on blood pressure.
Anaesthesia 18, 316-32 (1963)

51. WALLE,J.van de:
zit. nach BAIRD (5)

52. WYLIE,N.D. in, CHIRCHILL-DAVIDSON,H.C.:
A practice of anaesthesia.
London: Lloyd-Luke 197o.

Herrn Professor Dr. K. Bihler gilt mein aufrichtiger Dank für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. P. Lübke sowie Mitarbeitern aus der Anästhesieabteilung der Universitätsklinik in Homburg danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung unserer Untersuchungen.

Lebenslauf

Als erstes von vier Kindern der Eheleute Oberforstmeister Siegfried Beise und Frau Magdalene, geb. Klasen, bin ich am 24.09.1944 in Höcherberg - Frankenholz im Saarland geboren.
Ab Ostern 1951 besuchte ich die Volksschule in Neuerburg und Prüm, die höhere Schule zunächst in Bitburg und ab Herbst 1959 das Regino - Gymnasium in Prüm. Dort bestand ich im April 1965 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1965 begann ich mein Hochschulstudium an der Universität des Saarlandes zunächst im Studienfach der Naturwissenschaften, 1966 in der medizinischen Fakultät. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im August 1966, die Ärztliche Vorprüfung im April 1968 in Homburg. Das zweite klinische Semester verbrachte ich an der medizinischen Fakultät der TH Aachen. Das übrige klinische Studium beendete ich erfolgreich am 2.8.1971 mit dem Staatsexamen an der Universität des Saalandes.

Seit September 1971 bin ich als Medizinalassistentin in der Chirurgischen Abteilung des St. Marien - Hospitals in Niedermarsberg tätig.